

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



4'2018

Научно-практическое издание

ТОМ 33



# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ

ЖУРНАЛ

ТОМ 33

4'2018

## УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

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

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Р. С. Карпов**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**С. В. Попов**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

**Ю. Б. Лишманов**, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор  
(Томск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0002-3928-7462>

## ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

**Я. Д. Анфиногенова**, д-р мед. наук (Томск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

**Г. В. Артамонова**, д-р мед. наук, профессор (Кемерово, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

**И. П. Артюхов**, д-р мед. наук, профессор (Красноярск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0002-5939-6017>

**С. А. Афанасьев**, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

**Л. И. Афтanas**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)  
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

**Л. С. Барбараш**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Кемерово, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

**О. Л. Барбараш**, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Кемерово, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

**А. В. Врублевский**, д-р мед. наук (Томск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

**А. А. Гарганеева**, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

**Н. П. Гарганеева**, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0002-7353-7154>

**В. В. Гафаров**, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

**Ю.И. Гринштейн**, д-р мед. наук, профессор (Красноярск, Российская Федерация)  
<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

**А. П. Дергилев**, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

**А. В. Евтушенко**, д-р мед. наук (Томск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

**В. В. Калюжин**, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

**А. М. Караськов**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>

**И. А. Ковалев**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

**С. И. Колесников**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

**В. А. Кузнецов**, д-р мед. наук, профессор (Тюмень, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

**С. А. Некрылов**, д-р ист. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)  
<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

**И. В. Осипова**, д-р мед. наук, профессор (Барнаул, Российская Федерация)  
<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoj-terapii/>

**В. П. Пузырев**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

**А. Н. Репин**, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

**В. В. Рябов**, д-р мед. наук (Томск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

**А. Н. Сумин**, д-р мед. наук (Кемерово, Российская Федерация)  
<https://kemcardio.ru/nauka/nauchnyie-podrazdeleniya-nii/oma.html>

**И. А. Трубачева**, д-р мед. наук (Томск, Российская Федерация)  
<https://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

**В. А. Труфакин**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)  
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/trufakin>

**С. Ф. Фоминых**, д-р ист. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)  
<http://www.if.tsu.ru/chair2/Fominyh.htm>

**Е. Л. Чойнзонов**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

**Е. В. Шляхто**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Российская Федерация)  
<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

**Yi Zhang**, M.D., Ph.D., Prof. (Shi Jiazhuang City, China)  
[https://www.researchgate.net/profile/Yi\\_Zhang240](https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240)

**Yu.G. Kzhyshkowska**, Ph.D., Prof. (Heidelberg, Germany)  
<http://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

**Frantisek Kolar**, M.D., Ph.D., Prof. (Prague, Czech Republic)  
<http://www.heartacademy.org/phpwcms/index.php?09>

**Navin C. Nanda**, M.D., Ph.D., Prof. (Birmingham, USA)  
<http://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

**Fausto J. Pinto**, MD, PhD, Prof. (Lisbon, Portugal)  
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

**Jan Janousek**, M.D., Ph.D., Prof. (Prague, Czech Republic)  
<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

#### **РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА**

Ответственный секретарь **С. И. Карась**  
Редакторы: **О. М. Рудникович**, **Н. Н. Исаева**  
Переводчик **М. Э. Кодзаев**  
Логистик **Д. А. Дедков**  
Менеджер **Т. В. Тихонова**

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).  
Рег. номер: ПИ №ФС77-42013 от 17 сентября 2010 г.

Входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ (редакция 2015 г.) для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук.

Дата выхода в свет 15.01.2019.

Цена – свободная.

Журнал основан в 1922 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ  
Тел./факс (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, <http://www.cardio-tomsk.ru>

Электронная версия и архив журнала доступны по адресу:  
<http://cardiotomsk.elpub.ru>



# THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

S C I E N T I F I C - P R A C T I C A L R E V I E W E D J O U R N A L

VOL. 33

4'2018

## FOUNDER AND PUBLISHER

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

## EDITOR-IN-CHIEF

**R. S. Karpov**, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

## DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

**S. V. Popov**, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

**Yu. B. Lishmanov**, MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0002-3928-7462>

## EDITORIAL STAFF

**Y. Anfinogenova**, MD, PhD (Tomsk, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

**G. V. Artamonova**, MD, PhD, Prof. (Kemerovo, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

**I. P. Artyukhov**, MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0002-5939-6017>

**S. A. Afanasiev**, MD, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

**L. I. Aftanas**, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russian Federation)  
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

**L. S. Barbarash**, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

**O. L. Barbarash**, MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

**A. V. Vrublevsky**, MD, PhD (Tomsk, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

**A. A. Garganeyeva**, MD, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

**N. P. Garganeyeva**, MD, PhD, Prof. (Tomsk Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0002-7353-7154>

**V. V. Gafarov**, MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

**Yu. I. Grinshtein**, MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russian Federation)  
<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

**A. P. Dergilev**, MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

**A. V. Evtushenko**, MD, PhD (Tomsk, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

**V. V. Kalyuzhin**, MD, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

**A. M. Karaskov**, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>

**I. A. Kovalev**, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

**S. I. Kolesnikov**, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

**V. A. Kuznetsov**, MD, PhD, Prof. (Tyumen, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

**S. A. Nekrylov**, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)  
<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

**I. V. Osipova**, MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russian Federation)  
<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

**V. P. Puzyrev**, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

**A. N. Repin**, MD, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

**V. V. Ryabov**, MD, PhD (Tomsk, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

**A. N. Sumin**, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)  
<https://kemcardio.ru/nauka/nauchnyie-podrazdeleniya-nii/oma.html>

**I. A. Trubacheva**, MD, PhD (Tomsk, Russian Federation)  
<https://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

**V. A. Trufakin**, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russian Federation)  
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/trufakin>

**S. F. Fominykh**, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)  
<http://www.if.tsu.ru/chair2/Fominyh.htm>

**E. L. Choizonov**, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

**E. V. Shlyakhto**, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (St.-Petersburg, Russian Federation)  
<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

**Yi Zhang**, M.D., Ph.D., Prof. (Shi Jiazhuang City, China)  
[https://www.researchgate.net/profile/Yi\\_Zhang240](https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240)

**Yu. G. Kzhyshkowska**, Ph.D., Prof. (Heidelberg, Germany)  
<http://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

**Frantisek Kolar**, M.D., Ph.D., Prof. (Prague, Czech Republic)  
<http://www.heartacademy.org/phpwcms/index.php?09>

**Navin C. Nanda**, M.D., Ph.D., Prof. (Birmingham, USA)  
<http://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

**Fausto J. Pinto**, MD, PhD, Prof. (Lisbon, Portugal)  
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

**Jan Janousek**, M.D., Ph.D., Prof. (Prague, Czech Republic)  
<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

#### Editorial Board

Managing Editor **S.I. Karas**  
Editors: **O. M. Rudnikovich, N. N. Isaeva**  
Translator **M. E. Kodzayev**  
Logistic **D. A. Dedkov**  
Manager **T. V. Tikhonova**

The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (ROSKOMNADZOR). PI №FS77-42013, September 17, 2010.

The Journal is included in the list of periodicals which are recommended by Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (edition of 2015) for publication of investigations' results.

Date of issue 15.01.2019.

Free price.

The journal is established in 1922.

CONTACTS: 634012 Tomsk, 111 a, Kievskaya str., Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС  
Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: [smj@cardio-tomsk.ru](mailto:smj@cardio-tomsk.ru), <http://www.cardio-tomsk.ru>

Electronic version and archive of the Journal are available at:  
<http://cardiotomsk.elpub.ru>

## СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

## ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА 8 Editorial

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ LEADING ARTICLE

- Рябов В. В., Федорова С. Б., Вышлов Е. В.** 10 **Ryabov V. V., Fedorova S. B., Vyshlov E. V.**  
Инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза — актуальная проблема неотложной кардиологии  
Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Atherosclerosis as a Current Problem of Emergency Cardiology

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ REVIEWS AND LECTURES

- Алексеева Я. В., Вышлов Е. В., Усов В. Ю., Марков В. А.** 19 **Alexeeva Ya. V., Vyshlov E. V., Ussov W. Yu., Markov V. A.**  
Феномены микрососудистого повреждения при остром инфаркте миокарда  
Microvascular Injury Phenomena in Myocardial Infarction
- Нарциссова Г. П., Волкова И. И., Зорина И. Г., Малахова О. Ю., Прохорова Д. С., Жолобова Н. В., Латорцева Т. А.** 27 **Nartsissova G. P., Volkova I. I., Zorina I. G., Malakhova O. Yu., Prokhorova D. S., Zholobova N. V., Latortseva T. A.**  
Алгоритмы ультразвуковой диагностики острых сердечно-сосудистых событий  
Diagnostic Ultrasound Algorithms for Acute Cardiovascular Events
- Кручинова С. В., Космачева Е. Д., Раф С. А., Порханов В. А.** 38 **Kruchinova S. V., Kosmacheva E. D., Raff S. A., Porkhanov V. A.**  
Анализ данных пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий при сравнении тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю с зарубежными регистрами  
Analysis of Data from Minoca Patients Based on Comparison of Total Register of Acute Coronary Syndrome in the Krasnodar Region with Foreign Registers
- Вернадский Р. Ю., Медведева А. А., Гарбуков Е. Ю., Чернов В. И., Слонимская Е. М.** 44 **Vernadsky R. Yu., Medvedeva A. A., Garbukov E. Yu., Chernov V. I., Slonimskaia E. M.**  
Радионуклидные методы исследования на этапах диагностики и лечения рака молочной железы  
Radionuclide Methods for Diagnosis and Treatment Assessment of Breast Cancer

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ CLINICAL INVESTIGATIONS

- Демьянов С. В., Сыркина А. Г., Вышлов Е. В., Максимов И. В., Баев А. Е., Марков В. А., Карпов Р. С., Рябов В. В.** 54 **Demianov S. V., Syrkina A. G., Vyshlov E. V., Maximov I. V., Baev A. E., Markov V. A., Karpov R. S., Ryabov V. V.**  
Качество оказания помощи пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Реальная клиническая практика Сибирского инвазивного центра  
Quality of Care for Patients with Myocardial Infarction with ST Segment Elevation. Real Clinical Practice of the Siberian Invasive Center

- Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Зырянов И. П., Сапожников С. С.**  
Сравнение результатов мануальной тромбаспирации и прямого стентирования в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и тотальной тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии
- Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Зырянов И. П., Сапожников С. С.**  
Comparison of Manual Thrombus Aspiration with Direct Stenting in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Totally Occluded Culprit Arteries
- Кручинова С. В., Космачева Е. Д., Порханов В. А.**  
Сравнительный анализ демографических, анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных у пациентов с инфарктом миокарда с обструктивным поражением и без обструктивного поражения коронарных артерий
- Kruchinova S. V., Kosmacheva E. D., Porkhanov V. A.**  
Comparative Analysis of Demographic, Anamnestic, Clinical-Laboratory and Instrumental Data in Patients with Myocardial Infarction with and Without Obstructive Lesion of Coronary Arteries
- Митьковская Н. П., Балыш Е. М., Гусина А. А., Статкевич Т. В.**  
Полиморфизм *C677T* в гене метилентетрагидрофолатредуктазы у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST
- Mitkovskaya N. P., Balysh E. M., Gusina A. A., Statkevich T. V.**  
*C677T* Polymorphism in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Patients with St-Segment Elevation Myocardial Infarction
- Рябов В. В., Сыркина А. Г., Белокопытова Н. В., Марков В. А., Эрлих А. Д.**  
Сравнительная характеристика пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от степени стенозирования коронарных артерий (по данным регистра РЕКОРД-3)
- Ryabov V. V., Syrkina A. G., Belokopytova N. V., Markov V. A., Erlikh A. D.**  
Comparative Characteristics of Patients with Acute Coronary Syndrome without ST Segment Elevation Depending on Extent of Coronary Artery Stenosis (RECORD-3 Data)
- Олейников В. Э., Душина Е. В., Лукьянова М. В., Барменкова Ю. А., Моисеева И. Я.**  
Оценка и прогностическое значение симпатовагального статуса пациентов в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST
- Oleynikov V. E., Dushina E. V., Lukyanova M. V., Barmenkova J. A., Moiseeva I. Ya.**  
Estimation and Prognostic Value of the Patients Simpatovagal Status in the Acute Period of Myocardial Infarct with ST Segment Elevation
- Попонина Т. М., Гундерина К. И., Попонина Ю. С., Солдатенко М. В.**  
Влияет ли коррекция тревожно-депрессивных расстройств у больных с острым коронарным синдромом на процессы ремоделирования левого желудочка?
- Poponina T. M., Gunderina K. I., Poponina Yu. S., Soldatenko M. V.**  
Does the Correction of the Anxiety-Depressive Disorders Influence on the Processes of the Left Ventricular Remodeling in Patients with Acute Coronary Syndrome?
- Максимов И. В., Авдеева Д. К., Иванов М. Л., Зимин И. А., Южаков М. М., Турушев Н. В., Кодермятов Р. Э., Балахонova М. В., Цой Е. И.**  
Результаты пилотного исследования микропотенциалов сердца у больных инфарктом миокарда с развитием кардиогенного шока
- Maximov I. V., Avdeeva D. K., Ivanov M. L., Zimin I. A., Yuzhakov M. M., Turushev N. V., Kodermyatov R. E., Balakhonova M. V., Tsoy E. I.**  
Pilot Results of Studying Cardiac Micropotentials in Patients with Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock
- Шалаева О. Е., Вершинина Е. О., Репин А. Н.**  
Применение нагрузочных доз статинов для профилактики контраст-индуцированного повреждения почек у больных ишемической болезнью сердца при эндоваскулярных вмешательствах
- Shalaeva O. E., Vershinina E. O., Repin A. N.**  
Administration of Loading Doses of Statins for Prevention of Contrast-Induced Kidney Injury During Endovascular Interventions in Patients with Ischemic Heart Disease

- Ксенева С. И., Бородулина Е. В., Трифонова О. Ю., Удут В. В.** 119 **Kseneva S. I., Borodulina E. V., Trifonova O. Yu., Uдут V. V.**  
 Вегетативная дисрегуляция в механизмах формирования проявлений метаболического синдрома  
 Dysregulation of the Autonomic Nervous System in the Mechanisms of Metabolic Syndrome Development
- Воеводин И. В.** 125 **Voevodin I. V.**  
 Влияние копинга на микросоциальные факторы риска развития аддиктивных и тревожно-депрессивных расстройств у студентов  
 Impact of Coping on Microsocial Risk Factors for Addictive and Mixed Anxiety-Depressive Disorders in Students
- Шобоев А. Э., Бальхаев И. М.** 131 **Shoboev A. E., Balkhaev I. M.**  
 Влияние комбинированной нейропротекции на восстановление двигательных и когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта  
 The Efficacy of Combined Neuroprotection in Motor and Cognitive Recovery Following the Acute Phase of Ischemic Stroke
- Корж Д. А., Самко А. Н., Горбунов М. Г., Ларионов А. А., Гапонов Д. П., Агафонов Д. В., Тарасов Д. Г.** 136 **Korzh D. A., Samko A. N., Gorbunov M. G., Larionov A. A., Gaponov D. P., Agafonov D. V., Tarasov D. G.**  
 Случай успешного лечения пациента с высокой легочной гипертензией путем имплантации окклюдера в дефект межпредсердной перегородки  
 A Case of Successful Treatment of a Patient with High Pulmonary Hypertension by Implantation of an Occluder in an Atrial Septal Defect
- ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ** **SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING**
- Харитонов А. А., Штегман О. А.** 143 **Kharitonov A. A., Shtegman O. A.**  
 Ближайшие исходы у пациентов, доставленных скорой медицинской помощью в сосудистый центр с подозрением на острый коронарный синдром без стойкого подъема ST  
 Early Outcomes in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome Without Persistent ST Elevation, Transported to a Vascular Center by Ambulance
- Акимов А. М., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А.** 148 **Akimov A. M., Kayumova M. M., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A.**  
 Отношение к своему здоровью и стресс в семье в открытой городской популяции: распространенность, взаимосвязи  
 Attitude to Prevention of Heart Diseases and Stress in the Family in the Open City Population: Prevalence and Interrelations
- Соловьев А. А., Копысова Н. В.** 154 **Solovyev A. A., Kopysova N. V.**  
 Удовлетворенность пациентов качеством медицинских услуг на разных этапах реализации проекта «Бережливая поликлиника» в Томской области  
 Patients' Satisfaction with the Quality of Medical Services at Different Stages of the Project "Lean Hospital" in Tomsk Region
- ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ** **HISTORY OF MEDICINE**
- Грибовский М. В., Некрылов С. А.** 158 **Gribovskiy M. V., Nekrylov S. A.**  
 У истоков неотложной кардиологии в Томске: Ярослав Степанович Васильцев  
 At the Origins of Urgent Cardiology in Tomsk: Yaroslav Stepanovitch Vasil'tsev
- Рецензенты Сибирского медицинского журнала 162 Reviewers of the Siberian Medical Journal





## ОТ РЕДАКЦИИ

Уважаемые коллеги!

Искренне рад приветствовать вас на страницах последнего в этом году, декабрьского номера издания «Сибирский медицинский журнал» и в то же время первого проблемно-тематического выпуска. Напомню, что редакционной коллегией принято решение об изменении с 1 июня 2018 г. публикационной политики журнала в части подготовки и издания тематических выпусков по приоритетным направлениям кардиологии и смежных дисциплин. Настоящий выпуск посвящен неотложным состояниям в кардиологии. И это неслучайно. Как вы знаете, несмотря на все достижения современной медицинской науки и практики, данная проблематика не теряет своей актуальности. Особенностью неотложных состояний в кардиологии является то, что они встречаются часто, могут возникать внезапно, развиваться стремительно, протекать тяжело и непосредственно угрожать жизни пациента. И здесь современная кардиология достигла определенных успехов, однако открытых и дискуссионных вопросов остается достаточно, и страницы журнала являются удобной площадкой, которая дает возможность высказать свою точку зрения, позицию, представить результаты своей исследовательской работы, поспорить, поделиться опытом, ознакомиться с достижениями коллег.

Согласно регламенту подготовки тематического номера, большая часть вошедших в него статей посвящена профильной тематике — вопросам острого коронарного синдрома (до 70%), остальные работы — другим разделам медицины. Традиционно номер журнала начинается с обзоров литературы. Первый обзор посвящен проблеме инфаркта миокарда в отсутствие обструктивного поражения коронарного русла (Рябов В.В. и соавт. DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-10-18>). Ее актуальность подтверждается тем, что у вас есть

возможность ознакомиться с результатами нескольких оригинальных исследований, посвященных этой «новой» теме. Так, Кручинова С.В. и соавт. представили результаты регистра пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) по Краснодарскому краю (КРОКС) с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА), они сравнили типичного больного ОКС Краснодарского края с аналогичным больным из Европы и выделили основные закономерности (DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-38-43>). Клинический портрет больных ОКС без подъема сегмента ST при таком поражении венозного русла представили в своей работе и сотрудники НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Рябов В.В. и соавт. DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-82-89>). Современные возможности радионуклидных методов исследования при раке молочной железы обсуждаются коллективом лидеров направления в России (Вернадский Р.Ю. и соавт. DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-44-53>).

Современную кардиологию, и неотложную особенно, невозможно представить без методов визуализации сердца и сосудов. Все более уверенно показывает свои возможности технология магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. Так сложилось, что в нашей стране ее возможности остаются недооцененными, а уровень ее внедрения в клиническую практику оставляет желать лучшего. В связи с этим интересным представляется обзор Алексеевой Я.В. и соавт. (DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-19-26>), посвященный феноменам микрососудистого повреждения при остром инфаркте миокарда и возможностям МРТ сердца в их диагностике. От знания алгоритмов неотложной кардиологии и их своевременного выпол-

нения зависит результат оказания неотложной медицинской помощи. Алгоритмам ультразвуковой диагностики посвящена работа Нарциссовой Г.П. и соавт. (DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-27-37>). Материалы лекции будут полезны не только начинающему кардиологу и реаниматологу, но и широкому кругу читателей.

Оригинальные исследования в журнале представлены клиническими работами. Бессоновым И.С. и соавт. (DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-62-68>) показана неэффективность применения мануальной тромбоаспирации при полной тромботической окклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии. Анализ значения вегетативного статуса при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST посвящена статья Олейникова В.Э. и соавт. (DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-90-97>); результаты изучения полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST представлены в работе белорусских ученых Митьковской Н.П. и соавт. (DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-76-81>); влияние вегетативной дисрегуляции в механизмах формирования метаболического синдрома освещено в работе Ксеновой С.И. и соавт. (DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-119-124>). Интересным опытом профилактики контрастиндукцированной нефропатии делятся Вершинина Е.О. и соавт. (DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-111-118>), вопросам оценки клинической эффективности комбинированной нейропротекции в остром периоде ишемического инсульта посвящена статья Шобоева А.Э. и соавт. (DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-131-135>). Результаты пилотного клинического исследования микропотенциалов сердца у больных инфарктом миокарда представлены Максимовым И.В. и соавт. (DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-103-110>). Вопросы тревожно-депрессивных

расстройств изучены Попониной Т.М. и соавт. (DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-98-102>); в статье Воеводина И.В. (DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-125-130>) показаны закономерности тревожно-депрессивных расстройств у студентов.

В разделе «Помощь практическому врачу» описан интереснейший случай успешного лечения пациента с высокой легочной гипертензией путем имплантации окклюдера в дефект межпредсердной перегородки (Корж Д.А. и соавт. DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-136-142>).

Оценке качества оказания медицинской помощи посвящено несколько статей: результаты работы сосудистых центров представлены в статьях Харитоновой А.А., Штермана О.А. (DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-143-147>) и Демьянова С.В. и соавт. DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-54-61>), удовлетворенность пациентов качеством медицинских услуг на разных этапах реализации проекта «Бережливая поликлиника» в Томской области исследована Соловьевым А.А. и Копысовой Н.В. (DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-154-157>). Интересные данные получены Акимовым А.М. и соавт. (DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-148-153>) на популяционном уровне, в работе исследовано отношение к профилактике болезней сердца в условиях стресса в семье.

Успешным ли вышел первый тематический номер журнала, судить вам, читателям журнала. Нам хочется верить, что он получился! От имени редакции журнала благодарю авторов за актуальные и интересные работы.

В преддверии Нового года желаю вам крепкого здоровья, дальнейших успехов, благополучия вашим родным и близким, новых опытов и открытий новых смыслов, в непростые времена изменений найти силы и энергию для сохранения преданности делу и профессии.

*Искренне ваши,  
научный редактор выпуска,  
заместитель директора по научной и лечебной работе  
НИИ кардиологии Томского НИМЦ,  
д.м.н. Вячеслав В. Рябов*

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ / LEADING ARTICLE

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-10-18>  
УДК 616.127-005.8:616.13-004.6



### ИНФАРКТ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА — АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ

В. В. Рябов<sup>1, 2, 3</sup>, С. Б. Федорова<sup>1\*</sup>, Е. В. Вышлов<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36

Инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза — понятие, которое появилось относительно недавно, но которое имеет большое значение для текущей клинической практики. Под «маской» этого диагноза скрывается не только инфаркт миокарда как результат ишемии, но и заболевания с другими механизмами повреждения миокарда. В обзоре представлено определение этого понятия, алгоритм дифференциальной диагностики различных заболеваний, которые сопровождаются повышением маркеров повреждения миокарда. Акцент сделан на магнитно-резонансной томографии как ключевом методе диагностики заболеваний миокарда. Представлены основные положения современных рекомендаций по этому вопросу. Обсуждены открытые неразработанные аспекты этой проблемы, намечены направления дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, неструктивный коронарный атеросклероз, инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза, миокардит, магнитно-резонансная томография сердца, тромбофилия

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы». Соглашение о предоставлении субсидии от 23.10.2017 № 14.601.21.0015 между Министерством образования и науки Российской Федерации и Томским НИМЦ на выполнение научно-исследовательской работы по теме: «Разработка прогноза реализации приоритета научно-технологического развития, определенного пунктом 20в “Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)” Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». Уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEFI60117X0015. Идентификатор государственного соглашения 0000000007417PE10002.

**Для цитирования:** Рябов В. В., Федорова С. Б., Вышлов Е. В. Инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза — актуальная проблема неотложной кардиологии. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 10–18. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-10-18>

### MYOCARDIAL INFARCTION WITH NONOBSTRUCTIVE CORONARY ATHEROSCLEROSIS AS A CURRENT PROBLEM OF EMERGENCY CARDIOLOGY

V. V. Ryabov<sup>1, 2, 3</sup>, S. B. Fedorova<sup>1\*</sup>, E. V. Vyshlov<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> National Research Tomsk State University, 36, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

Myocardial infarction with nonobstructive coronary atherosclerosis is a term which emerged recently, but it is of great importance for current clinical practice. Under the mask of this diagnosis, not only ischemia-caused myocardial infarction is hiding, but also diseases with alternative mechanisms of myocardial injury. This review presents a definition of this term as well as differential diagnostic algorithm for diseases associated with increase in the myocardial injury markers. The role of magnetic resonance imaging is emphasized as it is the key method for diagnosis of cardiac diseases. Main principles of current recommendations in this regard are presented. Unsolved and undeveloped aspects of this problem are discussed. Directions for future research are outlined.

**Keywords:** myocardial infarction, acute coronary syndrome, nonobstructive coronary atherosclerosis, myocardial infarction with nonobstructive coronary atherosclerosis, myocarditis, cardiac MRI, thrombophilia

**Conflict of interest:** the authors state that there is no conflict of interest

**Financial disclosure:** the Federal Targeted Programme for Research and Development in Priority Areas of Development of the Russian Scientific and Technological Complex for 2014-2020. Grant policy agreement between the Ministry of Education and Science of the Russian Federation and Tomsk NRMC from 23.10.2017 No. 14.601.21.0015 for performing research works on the subject titled: «Forecast development for implementation of the priority of science and technology development according to clause 20v 'Transition to personalized medicine, high-tech healthcare, and health protection technologies including those at the expense of rational administration of pharmaceutical drugs (first of all, antibacterial drugs)' of the Strategy of Science and Technology Development of the Russian Federation». Unique identifier of project: RFMEFI60117X0015. State agreement identifier: 000000007417PE10002.

**For citation:** Ryabov V. V., Fedorova S. B., Vyshlov E. V. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Atherosclerosis as a Current Problem of Emergency Cardiology. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 10–18. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-10-18>

## Дефиниция

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной смерти во всем мире и составляют 54%, при этом на долю ишемической болезни сердца (ИБС) в структуре смертности приходится 29,1% [1]. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) — наиболее частая причина летальных исходов у больных ИБС [1]. Наблюдаемое снижение краткосрочной и долгосрочной летальности при ОИМ обусловлено высокой эффективностью реперфузионных мероприятий, направленных на устранение атеротромбоза, в том числе стентированием инфаркт-связанных стенозов, а также эффективной медикаментозной профилактикой повторных коронарных событий [2].

Но существуют пациенты, которым реваскуляризация не показана из-за необструктивного поражения коронарных артерий (артерии без атеросклероза или стенозы менее 50%) [3–5]. Еще в 1980 г. DeWood на основе проведения коронарной ангиографии 322 пациентам в первые 24 ч от начала ОИМ не только впервые убедительно показал значение коронарного тромбоза при этом заболевании, но описал случаи нестенозирующего коронарного атеросклероза при ОИМ [6].

В 1974 г. при изучении резервного коронарного кровотока у собак K. L. Gould установил, что уменьшение просвета артерии более 50% ограничивает возможность вазодилатации при нагрузке, а уменьшение просвета артерии до 85% ограничивает кровоток в покое [7]. В 2011 г. в рекомендациях по реваскуляризации миокарда установлено, что стеноз 50% и более определяется как гемодинамически значимый, а стеноз 85% и более — как критический [8]. На основании накопления клинического материала в 2016 г. консенсусом Европейского общества кардиологов [9] предложено внедрить понятие MINOCA («Myocardial infarction with nonobstructive coronary atherosclerosis»), или «ОИМ при необструктивном коронарном атеросклерозе» (ИМБОКА). Диагноз устанавливают

при наличии критериев ОИМ согласно третьему универсальному определению ИМ [10] и коронарного атеросклероза  $\leq 50\%$  по данным инвазивной коронарной ангиографии и при отсутствии иных специфических причин болей за грудиной. Исходно диагноз ИМБОКА является рабочим диагнозом, аналогично понятиям острого коронарного синдрома (ОКС) и сердечной недостаточности (СН) [9]. Диагноз ИМБОКА требует от лечащего врача дообследования пациента с целью выявления основных механизмов повреждения миокарда для назначения патогенетической терапии с целью улучшения прогноза и качества жизни [3, 9, 10].

## Эпидемиология

Распространенность ИМБОКА варьирует в широких пределах: по данным крупных регистров и метаанализа 28 исследований, эта частота составляет от 1 до 25% от всех больных ОИМ [11–14]. По данным крупного регистра SWEDHEART, включавшего 73 496 больных ОИМ, невыраженный коронарный атеросклероз определялся в 9,6% случаев [15], по данным отечественного регистра РЕКОРД-3 — в 4,6% [16]. В исследовании VIRGO из 2690 больных ОИМ в возрасте до 55 лет у 11,1% выявлен ИМБОКА [17].

В отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ проводится наблюдательное исследование «Short and long-term outcomes of acute coronary syndrome in patients with nonobstructive coronary atherosclerosis» (NOCA), зарегистрированное на международном сайте [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) № 02655718, по обследованию этих пациентов. По нашим данным, из 913 больных, госпитализированных с ОКС в 2015–2016 гг., у 44 (4,4%) выявлен нестенозирующий атеросклероз коронарных артерий [18]. Двойная интерпретация термина ИМБОКА (как рабочего диагноза — при поступлении и как основного диагноза — при верификации ишемического повреждения миокарда) привела к гетерогенности критериев включения в ранее проведенных исследованиях,



к различиям в описании клинического профиля и объясняет широкую вариабельность распространенности этого заболевания.

### ИМБОКА — «маска» разных заболеваний с повреждением миокарда

Повышение уровня высокочувствительного тропонина более 99-го перцентиля является ведущим критерием в диагностике ОИМ [3], однако оно может быть спровоцировано не только ишемией миокарда и не коронарными причинами, а может быть обусловлено и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также некардиальной патологией. Высокочувствительный тропонин является маркером повреждения кардиомиоцитов, однако он не определяет механизмов этого повреждения [9, 19]. Таким образом, больные ИМБОКА до верификации причины повышения уровня тропонина представляют собой пациентов с гетерогенной группой заболеваний [9, 16, 18]. Очевидно, что основное место среди дифференциально-диагностического ряда занимает ОИМ как результат ишемии миокарда в области кровоснабжения коронарной артерии с уязвимой атеросклеротической бляшкой, то есть ОИМ 1-го типа, а также ОИМ 2-го типа, который развивается в результате вазоспазма, тяжелой анемии, коронарной эмболии, нарушения ритма сердца и т. д. [19]. Кроме этого, под «маской» ИМБОКА может протекать миокардит, стресс-индуцированная кардиомиопатия, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), острое расслоение аорты и др. [9, 10, 16, 18] (табл. 1).

Отсутствие коронарного атеросклероза по данным инвазивной коронарной ангиографии не исключает ишемического повреждения миокарда как результата разрыва и/или эрозии эксцентрично расположенной атеросклеротической бляшки [22]. Методы диагностики таких бляшек: внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическая когерентная томография (ОКТ), возможности выполнения которых в реальной

клинической практике в настоящее время очень ограничены из-за высокой стоимости расходного материала (одноразовых внутрисосудистых датчиков). В двух независимых исследованиях у 40% больных ИМБОКА определялся ИМ 1-го типа по результатам ВСУЗИ и ОКТ [19–21]. В 2018 г. опубликовано 4-е универсальное определение ИМ, где впервые в документе отдельно внесен раздел, посвященный ИМБОКА, предложено использовать этот диагноз только при подтверждении ишемического характера повреждения миокарда [22].

Один из механизмов ишемии миокарда при ИМБОКА — вазоспазм — наблюдается в 15% случаев [23], в то время как при стенозирующем коронарном атеросклерозе вазоспастический компонент описывается в 2–3% случаев [24]. Некоторые исследования демонстрируют высокую частоту встречаемости вазоспастического компонента при ИМБОКА (30–46%) после проведения провокационных интракоронарных тестов с эргоновином и ацетилхолином [21, 25]. Проведение интракоронарных провокационных тестов в острый период ИМ ограничено в связи с их потенциальной опасностью [3], однако результаты исследования [25] продемонстрировали низкую частоту осложнений, включавших лишь преходящие брадиаритмии в 2 (5,4%) случаях и отсутствие желудочковых нарушений ритма сердца [25]. Необходимо накопление данных для того, чтобы определить оптимальные сроки проведения и доказать безопасность провокационных интракоронарных тестов в острый период ИМБОКА.

Описана коронарная эмболия (КЭ) как причина ИМБОКА [26], которая встречалась у 2,9% (52) из 1776 больных ОИМ. Наиболее частой причиной КЭ была фибрилляция предсердий, которая определялась в 78% (38) случаев [26].

В меморандуме Европейского общества кардиологов предлагаются следующие критерии диагностики ИМБОКА на момент проведения коронарной ангиографии [9] (табл. 2).

Таблица 1

#### Возможные причины повышения высокочувствительного тропонина [9]

1. Коронарные причины:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Разрыв/эрозия атеросклеротической бляшки</li> <li>• Коронароспазм</li> <li>• Спонтанная диссекция коронарной артерии</li> <li>• Острое расслоение аорты</li> <li>• Микрососудистая ангиопатия</li> <li>• Спонтанный коронарный тромбоз — тромбофилии</li> <li>• Коронарная эмболия</li> <li>• Симпатомиметическое воздействие — кокаин, метамфетамины</li> </ul>	
2. Некоронарогенные причины:	
<p>А. Кардиальные</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Миокардит</li> <li>• Кардиомиопатия Такоцубо</li> <li>• Физическое перенапряжение</li> <li>• Кардиальные травмы</li> <li>• Тахикардии</li> <li>• Кардиотоксины — химиотерапия</li> </ul>	<p>Б. Некоронарные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Инсульт</li> <li>• ТЭЛА</li> <li>• Сепсис</li> <li>• Респираторный дистресс-синдром</li> <li>• Тяжелая почечная недостаточность</li> </ul>

Таблица 2

**Критерии ИМ при неструктурном коронарном атеросклерозе**

<p>Диагноз ИМБОКА определяется непосредственно после коронарной ангиографии у больного с признаками ИМ и уточняется по критериям:</p> <p>➤ Критерии ИМ по универсальному определению:</p> <p>выявление повышения и/или закономерной динамики снижения кардиоспецифических ферментов в сочетании хотя бы с одним из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- симптомы ишемии миокарда;</li> <li>- диагностически значимая элевация сегмента ST либо впервые зарегистрированная блокада левой/правой ножки пучка Гиса;</li> <li>- патологический зубец Q на ЭКГ;</li> <li>- появление нежизнеспособного миокарда или выявление зон гипо-/акинеза;</li> <li>- выявление интракоронарного тромбоза при ангиографическом или патологоанатомическом исследовании</li> </ul> <p>➤ Необструктивное поражение коронарной артерии, определенное как отсутствие стенозов <math>\geq 50\%</math> в любой потенциальной инфаркт-связанной коронарной артерии</p> <p>➤ Отсутствие иных специфических причин для экстренного обращения за помощью</p>
---

Таблица 3

**Схема диагностического поиска при ИМБОКА**

ИМБОКА	
Предполагаемый диагноз	План обследования
Миокардит	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Трансторакальная ЭхоКГ (перикардит)</li> <li>• МРТ (миокардит, перикардит)</li> <li>• Эндомиокардиальная биопсия миокарда</li> </ul>
Микроваскулярное поражение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Трансторакальная ЭхоКГ (локальное нарушение сократимости)</li> <li>• МРТ (ОИМ)</li> <li>• Трансэзофагеальное ЭхоКГ (открытое овальное окно, септальные дефекты)</li> <li>• ВСУЗИ/ОКТ (разрыв бляшки/диссекция)</li> </ul>
Поражение миокарда	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Трансторакальная ЭхоКГ,</li> <li>• МРТ (синдром Такоцубо)</li> </ul>
ТЭЛА	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Д-димер (легочная эмболия)</li> <li>• МСКТ легких</li> <li>• Выявление тромбофилии</li> </ul>
ИМ 2-го типа / дисбаланс поступления — потребности в $O_2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анализ крови</li> <li>• Экстракардиальное обследование</li> </ul>

Примечание: ЭхоКГ — эхокардиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография.

В обновленных рекомендациях 2017 г. по диагностике и лечению больных ОИМ с подъемом ST опубликована схема диагностического поиска при ИМБОКА (табл. 3) [3].

**МРТ в дифференциальной диагностике повреждений миокарда**

Благодаря высокой разрешающей способности МРТ сердца занимает ведущее место в дифференциальной диагностике ИМБОКА [18] и в настоящее время рассматривается как виртуальная биопсия миокарда [27, 28]. Усовершенствование методик визуализации МРТ сердца выявляет основные патофизиологические процессы в миокарде: отек, гиперемию и фиброз, что позволяет дифференцировать ишемические, воспалительные и генетические заболевания сердца [29].

Цитолиз миоцитов в острую фазу заболевания (ОИМ, миокардит) повышает содержание свободной жидкости в миокарде, что проявляется усилением интенсивности сигнала (ИС) от миокарда в T2-взвешенных изображениях (ВИ) и свидетельствует об отеке. Этот феномен — специфический маркер острого повреждения миокарда вне зависимости от этиологии. Контрастное вещество

(КВ), содержащее хелаты гадолиния, не может проникать через неповрежденную мембрану кардиомиоцитов (КМЦ) и поэтому распространяется в интерстициальном пространстве. Повреждение клеточных мембран, миоцитоллиз, вазодилатация и иммунная реакция вследствие воспаления увеличивают миокардиальный капиллярный кровоток и объемную долю интерстициального пространства. Это проявляется усилением ИС в раннюю фазу контрастирования в T1-ВИ и свидетельствует о гиперемии. Позднее контрастирование — накопление КВ в позднюю фазу контрастирования в T1-ВИ свидетельствует о некрозе/фиброзе из-за увеличения интерстициального пространства и замещения КМЦ коллагеновым матриксом [30].

Диагноз ИМ устанавливают при субэндокардиальном и/или трансмуральном накоплении КВ в позднюю фазу контрастирования в T1-ВИ. При наличии или отсутствии усиления ИС от миокарда в T2-ВИ дифференцируют ОИМ от перенесенного в прошлом ИМ [27]. Миокардит диагностируют при наличии 2 из 3 критериев Lake-Louise [28]: 1) субэпикардиального и/или интрамурального накопления КВ в позднюю фазу контрастирования

в режиме T1-ВИ, 2) усиления ИС от миокарда в T2-ВИ в соответствующих зонах миокарда и 3) при накоплении КВ в раннюю фазу контрастирования в T1-ВИ. Локализация накопления КВ в позднюю фазу контрастирования в T1-ВИ помогает дифференцировать и генетические заболевания сердца [29, 30].

В исследовании NOCA установлено, что проведение МРТ сердца изменяет нозологическую структуру ИМБОКА: на 20% увеличилась доля больных с миокардитом и уменьшилась доля больных с ОИМ [18], что подтверждает результаты ранее проведенных исследований [31]. По данным метаанализа 26 публикаций, после проведения МРТ сердца у трети больных (33%) был впервые установлен диагноз миокардита, в четверти (24%) случаев — ИМ, стресс-индуцированная кардиомиопатия — в 18%, у остальных диагностировали гипертрофическую и дилатационную кардиомиопатию, у четверти (26%) больных не было выявлено изменений в миокарде [32]. Установлена высокая чувствительность (81%), специфичность (71%) и точность (79%) МРТ сердца в диагностике миокардита [33] и ОИМ (99%) [33]. Таким образом, МРТ сердца является ключевым визуализирующим методом исследования в дифференциальной диагностике ИМБОКА [27, 28] и подтверждает свою оценку как «виртуальную биопсию миокарда».

### Факторы риска ИМБОКА

Согласно литературным данным, частота встречаемости традиционных факторов сердечно-сосудистого риска: артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, дислипидемии, курения, отягощенной наследственности при ИМБОКА меньше, чем при стенозирующем атеросклерозе [17]. Согласно метаанализу 28 исследований, больные ИМБОКА — это в 40% случаев женщины, их средний возраст составляет 55 лет (95% ДИ, 51–59 лет), что ниже, чем при стенозирующем повреждении коронарных сосудов [14].

### Тромбофилии при ИМБОКА

Одна из причин развития ОИМ при необструктивном коронарном атеросклерозе — это наследственные тромбофилии [34]. Известен ряд полиморфных аллельных вариантов генов системы свертывания крови и метаболизма фолатов, которые предрасполагают к развитию тромбозов [34]. Согласно метаанализу 8 исследований, при необструктивном коронарном атеросклерозе в три раза выше частота носительства лейденской мутации, недостаточности фактора XII, протеина С и S, чем при стенозирующем коронарном атеросклерозе [34]. Нарушение обмена в метаболизме фолатов приводит к развитию гипергомоцистеинемии [35, 36], что является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний наряду с классическими факторами сердечно-сосудистого риска [37]. Гипергомоцистеинемия оказывает повреждающее действие на сосудистую стенку и стимулирует тромбообразование [37]. Результаты проведенных исследований противоречивы, поэтому, несом-

тря на большое количество исследований, проведенных за последние десятилетия, нет четких рекомендаций для скрининг-диагностики носительства неблагоприятных полиморфных генотипов генов системы гемостаза и метаболизма фолатов у больных при ОИМ. Исследований по частоте встречаемости гипергомоцистеинемии, носительству полиморфных вариантов генов метаболизма фолатов и системы гемостаза, ответственных за развитие тромбозов, при ИМБОКА не проводилось. Вклад этих генетических маркеров в развитие тромбозов у пациентов с ИМБОКА изучен недостаточно.

### Отдаленный прогноз

Прогноз при ИМБОКА не такой благоприятный, как сообщалось в ранее проведенных исследованиях [11], он варьируется в зависимости от причин развития ИМБОКА [38]. Есть данные, что летальность и частота развития рецидива ИМ в течение 30 дней после индексного события ниже при ИМБОКА в сравнении с пациентами со стенозирующим коронарным атеросклерозом (2,2 против 13,3%) [39], а 1-годичная летальность также была ниже у пациентов с ИМБОКА: 4,7 против 6,7% [14]. Напротив, в другом исследовании продемонстрирована более высокая 1-годичная летальность при ИМБОКА в сравнении со стенозирующим коронарным атеросклерозом: 8,8 против 5,2% [40]. Это подтверждается и данными регистра SERPIS: при наблюдении в течение 3,6 года уровень летальности от всех причин при ИМБОКА выше, чем у пациентов со стенозирующим атеросклерозом: 8,3 против 7,2% ( $p=0,003$ ) [38]. Такие противоречивые данные обусловлены, вероятно, разными критериями включения пациентов в эти исследования, что актуализирует необходимость дальнейших исследований в этой области. Независимыми предикторами необструктивности поражения коронарного русла у пациентов с ОИМ являются женский пол, молодой возраст, малое количество классических факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний — сахарного диабета, курения, а также низкий индекс массы тела [41, 42]. Увеличение риска летальности при ИМБОКА, в том числе сердечно-сосудистой, ассоциировалось с возрастом, курением, сахарным диабетом, раком, хронической обструктивной болезнью легких, снижением фракции выброса, повышением уровня креатинина и С-реактивного белка [43]. По данным ранее проведенных исследований [25], среди больных с позитивными результатами провокационных интракоронарных тестов выше летальность, в том числе сердечная, частота повторных госпитализаций в связи с ОКС в сравнении с больными с негативными стресс-тестами [25].

### Лечение ИМБОКА

Рандомизированных исследований по лечению больных ИМБОКА не проводилось, можно использовать только результаты регистров. В частности, результаты регистра SWEDHEART показывают долгосрочные положительные эффекты лечения статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и бета-



адреноблокаторами на исходы у больных при ИМБОКА [15]. Пользы назначения двойной антитромбоцитарной терапии у этих больных не обнаружено: в течение 1 года после выписки из стационара наблюдалось только незначительное снижение риска развития ишемических событий и некоторое увеличение риска госпитализаций в связи с кровотечениями [15]. Из-за значительной гетерогенности больных ИМБОКА наиболее эффективная стратегия лечения может основываться исключительно на индивидуальном подходе [14]. Таким образом, вопросы о медикаментозном лечении больных ИМБОКА в настоящее время остаются во многом открытыми, национальные руководства по вторичной профилактике этих больных отсутствуют [3, 4, 15, 34, 41, 42]. В меморандуме Европейского общества кардиологов по ИМБОКА (2017) отмечено, что необходимы рандомизированные исследования по этому вопросу.

Участие больных ИМБОКА в программе кардиореабилитации, включавшей контроль за физической активностью, отказом от курения, приверженностью к медикаментозной терапии в течение в среднем 3,6 лет после выписки из стационара, было связано с уменьшением риска развития неблагоприятных событий на 3–20% в сравнении с теми, кто не участвовал в этой программе [15]. Таким образом, можно сделать вывод, что пациенты с ИМБОКА требуют такой же вторичной профилактики, как и пациенты с ОИМ на фоне стенозирующего коронарного атеросклероза [41].

## Выводы

Больные ИМБОКА — пациенты с гетерогенной группой заболеваний, которые при поступлении в стационар представлены ИМ 1 и 2-го типов, миокардитом, стресс-индуцированной кардиомиопатией, нарушениями ритма сердца, ТЭЛА и экстракардиальной патологией. После обследования ИМБОКА диагностируется в случаях, когда выявлены критерии ИМ 1-го или 2-го типа. Разработаны диагностические алгоритмы при ИМБОКА, которые опубликованы в руководствах Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению больных с ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМПST) и меморандуме по ИМБОКА (2017) [3, 9]. Учитывая, что большинство исследований по изучению ИМБОКА носят ретроспективный характер, требуется проведение многоцентровых рандомизированных исследований по этому вопросу. Недостаточно изученными остаются вопросы по распространенности данного синдрома, клинического портрета типичного больного, лечения и вторичной профилактики, прогноза заболевания.

## Литература

1. Causes of death statistics Data extracted in May 2017. Most recent data: Further Eurostat information, Main tables and Database. Planned article update: September 2018. [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular\\_diseases\\_statistics&oldid=362634](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics&oldid=362634)
2. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epi-

3. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M. J., Bucchiarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A. L. P., Crea F., Goudevenos J. A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M. J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P., ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018; 39(2): 119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
4. Pais J. L., Izquierdo B., González V., Magana J. G., Caballero R. M., Espinosa Pascual M. J., Galán D., Peredo C. G. M., Awamleh P., Martín J. A. Incidence, clinical profile and prognosis of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in the real world. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(11): 142. DOI: 10.1016/S0735-1097(17)33531-3.
5. Manolis A. S., Manolis A. A., Manolis T. A., Melita H. Acute coronary syndromes in patients with angiographically normal or near normal (non-obstructive) coronary arteries. *Trends in Cardiovascular Medicine.* 2018; 28: 541–551. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.05.006.
6. DeWood M. A., Spores J., Notske R., Mouser L. T., Burroughs R., Golden M. S., Lang H. T. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 897–902.
7. Lance Gould K., Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance K. *Am. J. Cardiol.* 1974; 34: 48–55. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(74\)90092-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90092-7)
8. Levine G. N., Bates E. R., Blankenship J. C., Bailey S. R., Bittl J. A., Cercek B., Chambers C. E., Ellis S. G., Guyton R. A., Hollenberg S. M., Khot U. N., Lange R. A., Mauri L., Mehran R., Moussa I. D., Mukherjee D., Nallamothu B. K., Ting H. H. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 44–122. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.006.
9. Agewall S., Beltrame J. F., Reynolds H. R., Niessner A., Rosano G., Caforio A. L. P., De Caterina R., Zimarino M., Roffi M., Kjeldsen K. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur. Heart J.* 2017; 38(3): 143–153. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw149.
10. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Simoons M. L., Chaitman B. R., White H. D. and the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2012; 126: 2020–2035. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31826e1058.
11. Bugiardini R., Manfrini O., De Ferrari G. M. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1391–1395. DOI: 10.1001/archinte.166.13.1391.
12. Gehrie E. R., Reynolds H. R., Chen A. Y., Neelon B. H., Roe M. T., Gibler W. B., Ohman E. M., Newby L. K., Peterson E. D., Hochman J. S. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and non-obstructive coronary artery disease: results from the can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am. Heart J.* 2009; 158: 688–694. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.08.004.
13. Bugiardini R., Bairey Merz C. N. Angina with “normal” coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA.* 2005; 293: 477–484. DOI: 10.1001/jama.293.4.477.
14. Pasupathy S., Air T., Dreyer R. P., Tavella R., Beltrame J. F. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015; 131(10): 861–870. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.



15. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, Jernberg T. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017; 135: 1481–1489. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336.
16. Рябов В. В., Сыркина А. Г., Белокопытова Н. В., Марков В. А., Эрлих А. Д. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с неструктурным поражением коронарного русла: данные регистра РЕКОРД-3. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 11(151): 15–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-15-21>
17. Safdar B, Spatz E.S., Dreyer R. P., Beltrame J. F., Lichtman J. H., Spertus J. A., Reynolds H. R., Geda M., Bueno H., Dziura J. D., Krumholz H. M., D'Onofrio G. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results from the VIRGO Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7: 009174. DOI: 10.1161/JAHA.118.009174.
18. Рябов В. В., Гомбоева С. Б., Шелковникова Т. А., Баев А. Е., Ребенкова М. С., Роговская Ю. В., Усов В. Ю. Магнитно-резонансная томография сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у больных неструктурным коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2017; (12): 47–54. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-47-54>
19. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *Eur. Heart J.: Acute Cardiovasc. Care*. 2018; 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1177/2048872618782414>
20. Ouldzein H, Elbaz M, Roncalli J, Cagnac R, Carrié D, Puel J, Alibelli-Chemarin M. J. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound. *Ann. Cardiol. Angiol. (Paris)*. 2012; 61(1): 20–26. DOI: 10.1016/j.ancard.2011.07.011.
21. Jia H, Abtahian F, Aguirre A. D. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 1748–1758.
22. Thygesen K, Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., White H. D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2018; 00: 1–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
23. Da Costa A, Isaaz K, Faure E, Mourot S, Cerisier A, Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram: a 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur. Heart J.* 2001; 22(16): 1459–1465.
24. Mark D. B., Califf R. M., Morris K. G., Harrell Jr. F. E., Pryor D. B., Hlatky M. A. Clinical characteristics and long-term survival of patients with variant angina. *Circulation*. 1984; 69: 880–888.
25. Montone R. A., Niccoli G, Fracassi F, Russo M., Gurgoglione F, Camma` G., Lanza G. A., Crea F. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur. Heart J.* 2017; 0: 1–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx667.
26. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, Tanaka T, Asaumi Y, Kana-ya T, Nagai T, Nakao K, Fujino M, Nagatsuka K, Ishibashi-Ueda H, Nishimura K, Miyamoto Y, Kusano K, Anzai T, Goto Y, Ogawa H, Yasuda S. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Due to Coronary Artery Embolism. *Circulation*. 2015; 132(4): 241–250. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2015/06/25/CIRCULATIONAHA.114.015134>. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134.
27. Rajiah P, Desai M. Y., Kwon D., Flamm S. D. MR Imaging of Myocardial Infarction. *Radiographics*. 2013; 33(5): 1383–1412. DOI: 10.1148/rg.335125722.
28. Стужалова О. В., Гупало Е. М., Миронова Н. А., Егиазарян Л. Г., Уцумуева М. Д. Роль МРТ сердца с контрастированием в диагностике миокардита с различным клиническим течением. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016; 15(2): 133–140. DOI: 10.18087/rhj.2016.2.2171.
29. Herzog B., Greenwood J., Plein S. CMR Pocket Guide, 2013. [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Subspecialty/EACVI/CMR-guide-2013.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACVI/CMR-guide-2013.pdf)
30. Mahrholdt H, Wagner A, Judd R. M., Sechtem U., Kim R. J. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur. Heart J.* 2005 Aug; 26(15): 1461–1474.
31. Kawecki D, Morawiec B, Monney P, Pellaton C, Wojciechowska C., Jojko J., Basiak M., Przywara-Chowaniec B., Fournier S., Nowalany-Kozielska E., Schwitzer J., Muller O. Diagnostic Contribution of Cardiac Magnetic Resonance in Patients with Acute Coronary Syndrome and Culprit-Free Angiograms. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 171–180.
32. Poku N., Noble S. Myocardial Infarction with non obstructive coronary arteries (MINOCA): a whole new ball game. *Exp. Rev. Cardiovasc. Therapy*. 2017; 1: 7–14. DOI: 10.1080/14779072.2017.1266256.
33. Lurz P, Eitel I, Adam J, Steiner J, Grothoff M., Desch S., Fuernau G., de Waha S., Sareban M., Luecke C., Klingel K., Kandolf R., Schuler G., Gutberlet M., Thiele H. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *Cardiovasc. Imaging*. 2012; 5: 513–524. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.11.022.
34. Pasupathy S., Tavella R., Beltrame J. F. The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Circ. J.* 2016; 80: 11–16. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-1096.
35. Мухина П. Н., Воробьева Н. А., Белякова И. В. Генетические полиморфизмы метилентетрагидрофолатредуктазы и их влияние на уровень гомоцистеина плазмы крови и на отдельные результаты течения острого инфаркта миокарда. *Экология человека*. 2012; 10: 54–60.
36. Hen L, Liu L, Hong K, Cheng X. Three Genetic Polymorphisms of Homocysteine-Metabolizing Enzymes and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis Based on 23 Case – Control Studies. *DNA and Cell Biology*. 2012; 31(2): 238–249. DOI: 10.1089/dna.2011.1281.
37. Лебедева А. Ю., Михайлова К. В. Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему. *Российский кардиологический журнал*. 2006; 8: 149–157. DOI: 10.15829/1560-4071-2006-0-149-157.
38. Eggers K. M., Hadziosmanovic N., Baron T., Hambraeus K., Jernberg T., Nordenskjöld A., Tornvall P., Lindahl B. Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries — the Importance of Achieving Secondary Prevention Targets. *Am. J. Med.* 2018 May; 131(5): 524–531.e6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.12.008.
39. De Ferrari G. M., Fox K. A., White J. A., Giugliano R. P., Tricoci P., Reynolds H. R., Hochman J. S., Gibson C. M., Théroux P., Harrington R. A., Van de Werf F., White H. D., Califf R. M., Newby L. K. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. 2014; 3(1): 37–45. DOI: 10.1177/2048872613489315.
40. Planer D., Mehran R., Magnus Ohman E., Harvey D. White, Newman J. D., Ke Xu, Gregg W. Stone, Prognosis of Patients with Non-ST-Segment — Elevation Myocardial Infarction and Non-obstructive Coronary Artery Disease Propensity-Matched Analysis From the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014; 7(3): 285–293. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000606.
41. Gehrie E. R., Reynolds H. R., Chen A. Y., Neelon B. H., Roe M. T., Gibler W. B., Magnus Ohman E., Newby L. K., Peterson E. D., Hochman J. S. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and non-obstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am. Heart J.* 2009; 158: 688–694. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.08.004.
42. Larsen A. I., Dennis W. T., Nilsen J. Yu., Mehran R., Nikolsky E., Lansky A. J., Caixeta A., Parise H., Fahy M., Cristea E., Witzenbichler B., Guagliumi G., Peruga Jan Z., Brodie B. R., Dudek D., Stone G. W. Long-Term Prognosis of Patients Presenting with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction with No Significant Coronary Artery Disease (from The HORIZONS-AMI Trial). *Am. J. Cardiol.* 2013; 111: 643–648. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.11.011.

43. Nordenskjöld A. M., Baron T., Eggers K. M., Jernberg T., Lindahl B. Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease. *Int. J. Cardiol.* 2018 Jun 15; 261: 18–23. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.056.

## References

- Causes of death statistics Data extracted in May 2017. Most recent data: Further Eurostat information, Main tables and Database. Planned article update: September 2018. [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular\\_diseases\\_statistics&oldid=362634](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics&oldid=362634)
- Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur. Heart J.* 2016; 37(42): 3232–3245. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>
- Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M. J., Bucchiarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A. L. P., Crea F., Goudevens J. A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M. J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018; 39(2): 119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Pais J. L., Izquierdo B., González V., Magana J. G., Caballero R. M., Espinosa Pascual M. J., Galán D., Peredo C. G. M., Awamleh P., Martín J. A. Incidence, clinical profile and prognosis of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in the real world. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(11): 142. DOI: 10.1016/S0735-1097(17)33531-3.
- Manolis A. S., Manolis A. A., Manolis T. A., Melita H. Acute coronary syndromes in patients with angiographically normal or near normal (non-obstructive) coronary arteries. *Trends in Cardiovascular Medicine.* 2018; 28: 541–551. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.05.006.
- DeWood M. A., Spores J., Notske R., Mouser L. T., Burroughs R., Golden M. S., Lang H. T. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 897–902.
- Lance Gould K., Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am. J. Cardiol.* 1974; 34: 48–55. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(74\)90092-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90092-7)
- Levine G. N., Bates E. R., Blankenship J. C., Bailey S. R., Bittl J. A., Cercek B., Chambers C. E., Ellis S. G., Guyton R. A., Hollenberg S. M., Khot U. N., Lange R. A., Mauri L., Mehran R., Moussa I. D., Mukherjee D., Nallamothu B. K., Ting H. H. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 44–122. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.006.
- Agewall S., Beltrame J. F., Reynolds H. R., Niessner A., Rosano G., Caforio A. L. P., De Caterina R., Zimarino M., Roffi M., Kjeldsen K. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur. Heart J.* 2017; 38(3): 143–153. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw149.
- Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Simoons M. L., Chaitman B. R., White H. D. and the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2012; 126: 2020–2035. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31826e1058.
- Bugiardini R., Manfrini O., De Ferrari G. M. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1391–1395. DOI: 10.1001/archinte.166.13.1391.
- Gehrie E. R., Reynolds H. R., Chen A. Y., Neelon B. H., Roe M. T., Gibler W. B., Ohman E. M., Newby L. K., Peterson E. D., Hochman J. S. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and non-obstructive coronary artery disease: results from the can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am. Heart J.* 2009; 158: 688–694. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.08.004.
- Bugiardini R., Bairey Merz C. N. Angina with “normal” coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA.* 2005; 293: 477–484. DOI: 10.1001/jama.293.4.477.
- Pasupathy S., Air T., Dreyer R. P., Tavella R., Beltrame J. F. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015; 131(10): 861–870. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
- Lindahl B., Baron T., Erlinge D., Hadziiosmanovic N., Nordenskjöld A., Gard A., Jernberg T. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2017; 135: 1481–1489. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336.
- Ryabov V. V., Syrkina A. G., Belokopytova N. V., Markov V. A., Erlikh A. D. ST elevation acute coronary syndrome in non-obstructive lesion of coronary arteries: data from the registry RE-CORD-3. *Russ. J. Cardiol.* 2017; 11(151): 15–21 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-15-21>.
- Safdar B., Spatz E. S., Dreyer R. P., Beltrame J. F., Lichtman J. H., Sperlus J. A., Reynolds H. R., Geda M., Bueno H., Dziura J. D., Krumholz H. M., D’Onofrio G. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results from the VIRGO Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7: 009174. DOI: 10.1161/JAHA.118.009174.
- Ryabov V. V., Gomboeva S. B., Shelkovnikova T. A., Baev A. E., Rebenkova M. S., Rogovskaya Y. V., Usov V. Y. Cardiac magnetic resonance imaging in differential diagnostics of acute coronary syndrome in patients with non-obstruction coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; (12): 47–54 (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-47-54>
- Scalone G., Niccoli G., Crea F. Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *Eur. Heart J.: Acute Cardiovasc. Care.* 2018; 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1177/2048872618782414>
- Ouldzein H., Elbaz M., Roncalli J., Cagnac R., Carrié D., Puel J., Alibelli-Chemarin M. J. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris).* 2012; 61(1): 20–26. DOI: 10.1016/j.ancard.2011.07.011.
- Jia H., Abtahian F., Aguirre A. D. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 1748–1758.
- Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., White H. D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2018; 00, 1–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
- Da Costa A., Isaaz K., Faure E., Mourrot S., Cerisier A., Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram: a 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur. Heart J.* 2001; 22(16): 1459–1465.
- Mark D. B., Califf R. M., Morris K. G., Harrell Jr. F. E., Pryor D. B., Hlatky M. A. Clinical characteristics and long-term survival of patients with variant angina. *Circulation.* 1984; 69: 880–888.
- Montone R. A., Niccoli G., Fracassi F., Russo M., Gurgoglione F., Camma G., Lanza G. A., Crea F. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur. Heart J.* 2017; 0: 1–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx667.
- Shibata T., Kawakami S., Noguchi T., Tanaka T., Asami Y., Kanaya T., Nagai T., Nakao K., Fujino M., Nagatsuka K., Ishibashi-Ueda H., Nishimura K., Miyamoto Y., Kusano K., Anzai T., Goto Y., Ogawa H., Yasuda S. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Due to Coronary Artery Embolism. *Circulation.* 2015; 132(4): 241–250. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2015/06/25/CIRCULATIONAHA.114.015134>. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134.
- Rajiah P., Desai M. Y., Kwon D., Flamm S. D. MR Imaging of Myocardial Infarction. *Radiographics.* 2013; 33(5): 1383–1412. DOI: 10.1148/rg.335125722.



28. Stukalova O. V., Gupalo E. M., Mironova N. A., Egiazyran L. G., Ucumueva M. D. Role of contrast – enhanced cardiac MRI in diagnosing myocarditis with different clinical courses. *Russian Heart Journal*. 2016; 15(2): 133–140 (In Russ). DOI: 10.18087/rhj.2016.2.2171.
29. Herzog B., Greenwood J., Plein S. CMR Pocket Guide, 2013. [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Subspecialty/EACVI/CMR-guide-2013.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACVI/CMR-guide-2013.pdf)
30. Mahrholdt H., Wagner A., Judd R. M., Sechtem U., Kim R. J. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur. Heart J*. 2005 Aug; 26(15): 1461–1474.
31. Kawecki D., Morawiec B., Monney P., Pellaton C., Wojciechowska C., Jójko J., Basiak M., Przywara-Chowaniec B., Fournier S., Nowalany-Kozielska E., Schwitler J., Muller O. Diagnostic Contribution of Cardiac Magnetic Resonance in Patients with Acute Coronary Syndrome and Culprit-Free Angiograms. *Med. Sci. Monit*. 2015; 21: 171–180.
32. Poku N., Noble S. Myocardial Infarction with non obstructive coronary arteries (MINOCA): a whole new ball game. *Exp. Rev. Cardiovasc. Therapy*. 2017; 1: 7–14. DOI: 10.1080/14779072.2017.1266256.
33. Lurz P., Eitel I., Adam J., Steiner J., Grothoff M., Desch S., Fuernau G., de Waha S., Sareban M., Luecke C., Klingel K., Kandolf R., Schuler G., Gutberlet M., Thiele H. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *Cardiovasc. Imaging*. 2012; 5: 513–524. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.11.022.
34. Pasupathy S., Tavella R., Beltrame J. F. The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Circ. J*. 2016; 80: 11–16. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-1096.
35. Mukhina P. N., Vorobyova N. A., Belyakova I. V. Genetic polymorphism in the gene of methyltetrahydrofolat reductase and its impact on plasma homocysteine level and on long-term effects of acute myocardial infarction. *Ekologiya cheloveka*. 2012; 10: 54–60 (In Russ).
36. Hen L., Liu L., Hong K., Cheng X. Three Genetic Polymorphisms of Homocysteine-Metabolizing Enzymes and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis Based on 23 Case – Control Studies. *DNA and Cell Biology*. 2012; 31(2): 238–249. DOI: 10.1089/dna.2011.1281.
37. Lebedeva A. Yu., Mikhailova K. V. Hyperhomocysteinemia: a modern view of the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2006; 8: 149–157 (In Russ). DOI: 10.15829/1560-4071-2006-0-149-157.
38. Eggers K. M., Hadziosmanovic N., Baron T., Hambraeus K., Jernberg T., Nordenskjöld A., Tornvall P., Lindahl B. Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries – the Importance of Achieving Secondary Prevention Targets. *Am. J. Med*. 2018 May; 131(5): 524–531.e6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.12.008.
39. De Ferrari G. M., Fox K. A., White J. A., Giugliano R. P., Tricoci P., Reynolds H. R., Hochman J. S., Gibson C. M., Théroux P., Harrington R. A., Van de Werf F., White H. D., Califf R. M., Newby L. K. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. 2014; 3(1): 37–45. DOI: 10.1177/2048872613489315.
40. Planer D., Mehran R., Magnus Ohman E., Harvey D. White, Newman J. D., Ke Xu, Gregg W. Stone, Prognosis of Patients with Non-ST-Segment – Elevation Myocardial Infarction and Non-obstructive Coronary Artery Disease Propensity-Matched Analysis From the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial. *Circ. Cardiovasc. Interv*. 2014; 7(3): 285–293. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000606.
41. Gehrie E. R., Reynolds H. R., Chen A. Y., Neelon B. H., Roe M. T., Gibler W. B., Magnus Ohman E., Newby L. K., Peterson E. D., Hochman J. S. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am. Heart J*. 2009; 158: 688–694. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.08.004.
42. Larsen A. I., Dennis W. T., Nilsen J. Yu., Mehran R., Nikolsky E., Lansky A. J., Caixeta A., Parise H., Fahy M., Cristea E., Witzensbichler B., Guagliumi G., Peruga Jan Z., Brodie B. R., Dudek D., Stone G. W. Long-Term Prognosis of Patients Presenting with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction with No Significant Coronary Artery Disease (from The HORIZONS-AMI Trial). *Am. J. Cardiol*. 2013; 111: 643–648. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.11.011.
43. Nordenskjöld A. M., Baron T., Eggers K. M., Jernberg T., Lindahl B. Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease. *Int. J. Cardiol*. 2018 Jun 15; 261: 18–23. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.056.

Поступила 14.10.2018  
Received October 14, 2018

### Сведения об авторах

**Рябов Вячеслав Валерьевич**, д-р мед. наук, руководитель отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ведущий научный сотрудник лаборатории транслационной клеточной и молекулярной биомедицины, Национальный исследовательский Томский государственный университет; профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

**Федорова Саяна Баировна\***, младший научный сотрудник, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: gomboevasayana@gmail.com.

**Вышлов Евгений Викторович**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

### Information about the authors

**Vyacheslav V. Ryabov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Leading Research Fellow of the Laboratory for Translational Cell and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University; Professor of Cardiology Department, Siberian State Medical University.  
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

**Saiana B. Fedorova\***, Research Fellow at the Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: gomboevasayana@gmail.com.

**Evgeny V. Vyshlov**, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Fellow at the Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ / REVIEWS AND LECTURES

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-19-26>  
УДК 616.127-005.8-036.11-06-001



## ФЕНОМЕНЫ МИКРОСОСУДИСТОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Я. В. Алексеева<sup>1\*</sup>, Е. В. Вышлов<sup>1, 2</sup>, В. Ю. Усов<sup>1</sup>, В. А. Марков<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

На фоне широкого применения реперфузионных методов лечения острого инфаркта миокарда были обнаружены микрососудистые феномены, которые в значительной степени влияют на постинфарктное состояние миокарда (микрососудистую обструкцию), которое в клинике проявляется в виде феномена no-reflow и геморрагическое пропитывание миокарда. Цель обзора: проанализировать накопленные данные по распространенности феноменов микрососудистого повреждения, патофизиологии, методам диагностики и возможностям их профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, ИМпST, микрососудистое повреждение, микроваскулярная обструкция, феномен no-reflow, геморрагическое пропитывание миокарда

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Для цитирования:** Алексеева Я. В., Вышлов Е. В., Усов В. Ю., Марков В. А. Феномены микрососудистого повреждения при остром инфаркте миокарда. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 19–26. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-19-26>

## MICROVASCULAR INJURY PHENOMENA IN MYOCARDIAL INFARCTION

Ya. V. Alexeeva<sup>1\*</sup>, E. V. Vyshlov<sup>1,2</sup>, W. Yu. Ussov<sup>1</sup>, V. A. Markov<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

At a time of a wide use of coronary reperfusion for treatment of acute myocardial infarction, the microvascular phenomena significantly affecting the postinfarction state of the myocardium have been discovered. These phenomena include microvascular obstruction with a clinical presentation in the form of the no-reflow phenomenon and intramyocardial hemorrhage that strongly aggravate cardiac damage. The aim of this review was to analyze accumulated data on the prevalence, pathophysiology, diagnostic modalities, and approaches for prevention and treatment of microvascular injury.

**Keywords:** myocardial infarction, STEMI, microvascular injury, no-reflow phenomenon, intramyocardial haemorrhage

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Alexeeva Ya. V., Vyshlov E. V., Ussov W. Yu., Markov V. A. Microvascular Injury Phenomena in Myocardial Infarction. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 19–26. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-19-26>



Основным наиболее эффективным методом лечения больных с инфарктом миокарда (ИМ) является восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА). С этой целью используется чрескожное внутрикоронарное вмешательство (ЧКВ) и тромболитическая терапия. Их внедрение значительно снизило летальность от ИМ [1], но при этом увеличилось число больных сердечной недостаточностью с развитием неблагоприятного постинфарктного ремоделирования миокарда. При этом замечено, что при применении одной тактики введения пациентов прогрессирование ремоделирования миокарда у разных пациентов протекает с неодинаковой скоростью. Парадоксом стал тот факт, что именно реперфузионная терапия способна усугубить повреждение сердечной мышцы, приводя к развитию реперфузионно-ишемической травмы, которая способна увеличить площадь погибшего миокарда. Под реперфузионным повреждением понимают синдром, возникающий вследствие восстановления венозного кровотока в ишемизированной зоне миокарда и характеризующийся миокардиальной, электрофизиологической и/или сосудистой дисфункцией. Согласно определению, реперфузионное повреждение включает каскад патофизиологических, биохимических реакций, и их изучение, возможно, позволит найти новые таргеты в лечении острого ИМ (ОИМ) [2].

Феномены микрососудистого повреждения включают в себя микрососудистую обструкцию (МСО), также известную как феномен no-reflow, и геморрагическое пропитывание миокарда (ППМ). Нарушение микроциркуляции может быть представлено либо изолированной МСО, либо ее сочетанием с ППМ в зависимости от тяжести ишемического повреждения [3]. Оба феномена не только взаимосвязаны, но и являются звеньями одного процесса, в связи с чем их обнаружение характеризует тяжесть поражения микроциркуляторного русла [4].

### Патогенез феномена микрососудистой обструкции, или no-reflow

Феномен no-reflow неспецифичен для коронарных сосудов. Этот термин был предложен G. Majno (1967), который исследовал особенности восстановления кровоснабжения головного мозга после церебральной ишемии [5]. В 1974 г. R. A. Kloner et al. опубликовали данные по моделированию феномена МСО в коронарных сосудах у собак. Эта работа показала, что длительность ишемии пропорционально влияет на выраженность и обратимость капиллярного повреждения. Ишемия миокарда длительностью 90 мин и более вела к обширному, тяжелому поражению микроциркуляторного русла [6].

На сегодня под феноменом no-reflow понимают отсутствие адекватной перфузии миокарда на микрососудистом уровне после успешно выполненной реваскуляризации коронарной артерии. В основе развития данного феномена лежат следующие процессы: отек кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, развитие воспаления, сдавление капилляров, образование фибриновых

и тромбоцитарных микротромбов в просвете микроциркуляторного русла, микроэмболизация атероматозными и тромботическими массами, а также функциональные нарушения вегетативной нервной системы сердца [5–10].

Ишемия миокарда приводит к нарушению окислительно-восстановительных процессов в клетках, вызывая переход из аэробного в анаэробный гликолиз, активируя перекисное окисление липидов и приводя к развитию местного ацидоза [5, 6]. Метаболические изменения провоцируют развитие отека кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, выраженность которого у последних зачастую сопровождается формированием локальных «выпячиваний», обтурирующих просвет капилляров [6, 11]. Тяжелая ишемия приводит к повреждению поверхности эндотелия, снижению выработки оксида азота, обуславливая массивную адгезию лейкоцитов [8, 11]. При восстановлении кровотока лейкоциты не только создают механическое препятствие току крови, но и усиливают эндотелиальное повреждение, вызывая развитие местного воспаления [12, 13].

Особая роль в формировании феномена МСО отводится микроэмболизации просвета капилляров атероматозными и тромботическими массами [7, 12]. Реперфузионные стратегии, особенно первичное ЧКВ, способны усугубить данный процесс [3]: частота феномена no-reflow при выполнении первичного ЧКВ у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМnST) достигает 84% [13].

Феномен no-reflow может быть как преходящим, так и необратимым [8]. Соответственно после реперфузии участок миокарда с наличием no-reflow либо сохраняет жизнеспособность, либо переходит в зону некроза. Возможность восстановления кровотока при развитии МСО во многом определяется выраженностью микроэмболизации [14]. Динамическое изменение размера зоны МСО в первые часы после реперфузии является характерным свойством для данного феномена [13], поэтому для получения статистически значимых данных рекомендуют проводить измерение зоны некроза миокарда после 48 ч от проведенной реперфузии ИСКА [6]. При оценке способности к восстановлению поврежденного микрососудистого русла выявлено, что регенераторные процессы в поврежденных сосудах начинаются с первых суток от развития ИМ и продолжается до 6 мес. [8].

### Диагностика феномена микрососудистой обструкции, или no-reflow

Золотым стандартом в диагностике феномена no-reflow на сегодня является коронароангиография (КАГ) [3]. Степень восстановления кровотока по инфаркт-связанной коронарной артерии оценивают по известной шкале ТМІ, в которой выделяют 4 градации: от отсутствия до полного восстановления кровотока в ИСКА. Для диагностики феномена no-reflow необходимо оценивать кровоток не только в самой артерии, но и в микроциркуляторном русле. Для этого была предложена модифицированная шкала — ТМІ myocardial perfusion grade (TMP grade). При этом определяется контрастирование

не коронарной артерии, а самого миокарда. По аналогии с TIMI шкала содержит 4 градации:

- TMP grade 0 — отсутствие окрашивания;
- TMP grade 1 — контраст определяется в миокарде, но не вымывается;
- TMP grade 2 — контраст вымывается, но очень медленно и сохраняется дольше трех сердечных сокращений;
- TMP grade 3 — полное вымывание контраста из миокарда в течение трех сердечных сокращений.

Феномен no-reflow диагностируют при полном восстановлении кровотока по коронарной артерии (кровоток 2–3-й степени по шкале TIMI) и при этом блокадой микроциркуляторного русла (кровоток 0–1-й степени по шкале TMP grade). Вариабельность распространенности феномена no-reflow согласно данной шкале крайне высока и составляет от 5 до 50%, однако активного применения в практике данная шкала не нашла [15, 16].

Широкого распространения в диагностике также не нашла методика выполнения эхокардиографии с контрастированием. По ее данным, феномен микроваскулярной обструкции обнаруживался в 25–30% [3].

В последнее время в качестве метода оценки морфологических, функциональных изменений сердца и для прогнозирования исходов у пациентов с ИМ все чаще используют магнитно-резонансную томографию (МРТ) [17–20]. Феномен МСО визуализируют, используя режим оценки перфузии. Характерным для него является визуализация зон с резко сниженной интенсивностью МР-сигнала на фоне гиперинтенсивного участка ИМ в T1 режиме [21, 22]. No-reflow по данным МРТ выявляют у 30–87% реваскуляризированных пациентов. При применении режима оценки перфузии гипоинтенсивные участки по времени появления разделяются на ранние и поздние, которые регистрируются через 1–2 или 10 мин после введения контраста. Позднее выявление МСО указывает на тяжесть повреждения микроциркуляторного русла и является лучшим предиктором изменения глобальной и региональной функции левого желудочка (ЛЖ) [23].

Недавно обнаружено несоответствие частоты развития no-reflow по результатам МРТ и КАГ: замедление кровотока по данным КАГ обнаруживалось в 36%, а зоны гипоинтенсивного сигнала по МРТ — в 67%. Поэтому появились сомнения о правомерности приравнивания феномена no-reflow к феномену МСО [8, 24].

### Патогенез феномена геморрагического пропитывания

Регуляция сосудистого тонуса микроциркуляторного русла представляет собой комплекс сложных взаимодействий на паракринном, эндокринном и нейрогуморальном уровнях. Однако решающая роль в сосудистом гомеостазе отводится эндотелию стенки сосудов. Благодаря синтезу биологически активных веществ (оксид азота, простациклин и т. д.), эндотелий способен изменять тонус сосудов, а также влиять на активность тромбоцитов, миграцию и пролиферацию клеток [9, 25]. Длительная

ишемия приводит к значительной эндотелиальной дисфункции с развитием стойкой дилатации и повышением проницаемости сосудистой стенки. Реперфузия в ИСКА усугубляет повреждение эндотелия, вызывая экставазацию эритроцитов в межклеточное пространство миокарда, чем и характеризуется феномен ГПМ. Его появление взаимосвязано с феноменом no-reflow, и на этот счет существует две теории. Согласно первой теории, наиболее распространенной, МСО приводит к повреждению эндотелия и, реализуя механизмы, описанные выше, вызывает развитие геморрагического пропитывания. Вторая концепция утверждает, что ГПМ, являясь частью реперфузионно-ишемической травмы, вызывает отек кардиомиоцитов и сдавление микрососудистого русла, приводя к развитию МСО [5]. Зависимость между развитием ГПМ и реперфузией подтверждается тем, что при сохранении окклюзированной коронарной артерии данного феномена не наблюдалось. Результаты экспериментальных исследований показали, что частота развития ГПМ, как и феномена no-reflow, возрастает с увеличением длительности окклюзии коронарной артерии.

ГПМ не только является маркером, отображающим выраженность повреждения миокарда, но и вносит активный вклад в усугубление микрососудистой травмы. В экспериментах на свиньях была показана зависимость между наличием геморрагического пропитывания и воспалением. В группе с изолированным ГПМ развивалась невыраженная воспалительная реакция, однако при сочетании некроза и ГПМ наблюдалось значительное воспаление, усугубляющее изначальное повреждение миокарда. Особый интерес представляет выявление макрофагов, для которых мишенями являются зоны с наличием ГПМ [26]. Полученные результаты особенно актуальны, так как макрофаги являются ключевыми участниками воспаления. Фагоцитируя некротизированную ткань и выделяя ферменты, такие как эластаза, коллагиназа, гиалуронидаза, макрофаги нарушают структуру соединительнотканного каркаса сердца, приводят к избыточному разрастанию фибробластов, тем самым приводя к прогрессированию ремоделирования миокарда.

### Диагностика геморрагического пропитывания миокарда

Если диагностика феномена no-reflow может быть проведена несколькими вышеперечисленными исследованиями, то феномен ГПМ до последнего времени определяли только по результатам аутопсии. Оценивая микрососудистую перфузию, методы, чувствительные к микроваскулярной обструкции (КАГ и/или эхокардиографии с контрастированием), не позволяют судить о наличии феномена ГПМ [10].

С изучением возможностей МРТ при ИМ стала возможной прижизненная диагностика ГПМ. До активного внедрения реперфузионной терапии «красные», или геморрагические, ИМ встречались крайне редко, преимущественно преобладал «белый» — ишемический тип [27]. Ситуация изменилась с появлением тромболитической

терапии и ЧКВ. На сегодня МРТ сердца с контрастированием, проведенная в первую неделю после реперфузионной терапии, является золотым стандартом определения ГПМ. В исследовании на животных было показано, что размер «темных зон» на МРТ коррелирует с зонами внутримиекардиальных кровоизлияний на аутопсии. В последующем многочисленные экспериментальные работы подтвердили специфичность T2 и T2\* режимов МРТ в выявлении ГПМ [28].

Возможность визуализации геморрагического пропитывания по МРТ связана с патофизиологическими процессами деградации эритроцитов [29]. Фактором, во многом обуславливающим интенсивность сигнала изображения, является наличие продуктов распада гемоглобина: оксигемоглобин, дезоксигемоглобин и метгемоглобин [7]. В момент образования ГПМ гематома представляет из себя жидкую кровь, содержащую 95–98% оксигемоглобина. В дальнейшем в течение 12–48 ч происходит дегидратация эритроцитов, в связи с чем они сморщиваются и меняют свою форму на сферическую. В этот период времени оксигемоглобин превращается в дезоксигемоглобин. В последующем происходит окисление железа гема из  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$ , что приводит к образованию метгемоглобина. Дезоксигенация приблизительно через две недели приводит к лизису мембраны эритроцитов с высвобождением продуктов расщепления железа ферритина и гемосидерина [30].

В зависимости от формы гемоглобина выделяют следующие стадии гематомы:

- сверхострая — первые несколько часов после кровоизлияния;
- острая — 1–3-и сутки;
- ранняя подострая — 3–7-е сутки;
- поздняя подострая — 7–21-е сутки;
- хроническая — позднее 3 недель.

Так же как и феномен МСО, ГПМ миокарда на МРТ определяется в виде зон с резко сниженной интенсивностью сигнала изображения только на T2 и T2\* режимах [7, 21, 29]. В сверхострую стадию гиперинтенсивный сигнал оксигемоглобина накладывается на сигнал той же интенсивности, вызванный отеком миокарда, в связи с чем визуализировать ГПМ не удастся. За первые сутки с момента развития ИМ происходят изменения парамагнитных свойств дезоксигемоглобина и внутриклеточного метгемоглобина, что сопровождается переходом сигнала в гипоинтенсивный. С учетом процессов деградации эритроцитов зоны со сниженной интенсивностью при ИМ, характерные для ГПМ, возможно обнаружить с первых суток и до 2 недель после индексного события [21, 26]. Еще в одном исследовании было установлено, что ГПМ начинает появляться с первых 4 ч от развития окклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии и достигает своего пика к 72 ч с момента развития ИМ, сохраняясь в течение двух недель. В этой работе частота обнаружения ГПМ достигла 41% случаев у пациентов с ИМпСТ после проведения первичного ЧКВ с последующим выполнением МРТ в T2 и T2\* режимах на вторые сутки после индексного события [29].

## Прогностическая значимость феноменов микрососудистого повреждения

Согласно результатам ряда исследований, наличие феноменов МСО и ГПМ представляет собой предиктор развития неблагоприятного постинфарктного ремоделирования миокарда [5, 25, 28].

Экспериментальные работы показали, что появление no-reflow приводит к истончению стенки инфарктированного миокарда, которое, вероятно, обусловлено отсутствием адекватных процессов регенерации, а также нарушенной доставкой вводимых лекарственных препаратов. Другой механизм заключается в повышении жесткости стенок ЛЖ и снижением его эластичности. При наблюдении 1140 пациентов с ИМпСТ и проведенным первичным ЧКВ, из которых у 108 наблюдался феномен no-reflow, обнаружено, что этот феномен ассоциировался с более низкой глобальной сократительной функцией ЛЖ через 6 мес., а также повышением смертности в течение одного года после перенесенного ИМ [23].

В другом исследовании феномен no-reflow у пациентов с ИМпСТ диагностировали в 56,9% случаев по данным МРТ сердца [31]. Изучение влияния МСО на прогноз подтвердило, что развитие данного феномена ассоциировано с повышением летальности и частоты госпитализации, связанной с декомпенсацией сердечной недостаточности, в течение 1 года после ИМ [28, 32]. Результаты метаанализа показали, что развитие феномена МСО является прогностическим маркером развития больших коронарных событий, таких как смерть от кардиальных причин, повторный ИМ, а также развитие застойной сердечной недостаточности [7]. Еще в одной работе выявлена зависимость между феноменом no-reflow и частотой развития рестеноза стентов: 23% рестенозов в группе с микроваскулярной обструкцией против 0 при ее отсутствии ( $p=0,017$ ) [16]. В связи с учетом прогностической значимости МСО авторами было рекомендовано выполнять МРТ сердца в индексную госпитализацию пациентам с ИМпСТ для стратификации риска.

Активно изучается и роль ГПМ у пациентов с ИМпСТ. Показано, что этот феномен является независимым предиктором снижения глобальной сократительной функции ЛЖ независимо от размера ИМ. При обследовании 98 пациентов с ОИМ и первичным ЧКВ по данным МРТ в течение первой недели заболевания наличие ГПМ было выявлено у 25% пациентов. При этом фракция выброса ЛЖ в динамике через 4 мес. у пациентов с ГПМ не изменилась:  $42,8 \pm 6,5$  против  $41,9 \pm 8,5\%$ , тогда как у больных без этого феномена она увеличилась:  $52,9 \pm 8,1$  против  $49,3 \pm 7,9\%$  ( $p=0,01$ ) [29].

В цитируемом выше метаанализе [7] помимо МСО исследовали влияние на прогноз ГПМ у пациентов с ИМпСТ. Было проанализировано 9 исследований (общее количество пациентов — 1106), оценивающих взаимосвязь между ГПМ и ремоделированием ЛЖ. Во всех исследованиях феномен ГПМ выявляли, используя МРТ сердца в T2 и T2\* режимах. Было обнаружено, что наличие ГПМ ассоциировано со сниженной фракцией выброса и увеличенными размерами полости ЛЖ [7].



## Лечение и профилактика феноменов МСО и ГПМ

Подходы к лечению МСО в настоящее время опираются на весьма ограниченную доказательную базу, хотя по профилактике и лечению феномена no-reflow имеется немало исследований. Работы, изучающие влияние различных методов лечения на процессы ГПМ, пока имеют только экспериментальный характер [11].

Попытки предотвратить развитие МСО привели к созданию нескольких способов лечения. Наиболее изученным и имеющим класс рекомендаций IIa, C, согласно последним рекомендациям по реваскуляризации миокарда (2018), являются ингибиторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов [1, 10, 12, 33]. Эти препараты снижают риск ишемических событий, но при этом могут повышать риск ГПМ, поскольку агрессивно снижают реактивность тромбоцитов. Следующим подходом к лечению no-reflow является интракоронарное введение вазодилататоров (аденозин, верапимил, дилтиазем, нитропурсид натрия). Согласно некоторым работам, данные препараты способны улучшить микрососудистую перфузию, но при этом влияния на конечные клинические исходы не получено, то есть их эффективность в отношении феномена no-reflow не оправдалась [9, 13, 33].

Помимо фармакотерапии с целью профилактики МСО изучаются возможности тромбаспирации — механического удаления тромба из просвета коронарной артерии. Было проведено крупное рандомизированное исследование TAPAS, включающее пациентов с ИМпST. При годовом наблюдении группы пациентов было получено уменьшение частоты развития феномена no-reflow и снижение кардиальной смертности в группе с тромбаспирацией по сравнению с первичным ЧКВ: 3,6 против 6,7% ( $p=0,02$ ). В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании TOTAL различий по частоте конечных точек (смерть, повторный ИМ, кардиогенный шок и сердечная недостаточность) в группах с проведенным механическим удалением тромба и первичным ЧКВ выявлено не было: 6,9 против 7,0% ( $p=0,86$ ) [5, 34]. Кроме того, исследование продемонстрировало повышение числа инсультов в течение 30 дней от индексного события в группе с тромбаспирацией: 0,7 против 0,3% ( $p=0,02$ ) [35]. В связи с этим в настоящее время аспирацию тромбов из просвета коронарной артерии рутинно использовать не рекомендуется.

Есть данные об уменьшении частоты феномена no-reflow при фармакоинвазивной реперфузии миокарда по сравнению с первичным ЧКВ у пациентов с ИМпST: 1,2 против 11,1% ( $p<0,05$ ) [36]. При этом было продемонстрировано повышение фракции выброса ЛЖ в первой группе, что может быть обусловлено именно уменьшением частоты феномена no-reflow. Такой результат, вероятно, является следствием того, что при тромболитическом происхождении относительно медленное растворение тромба без опасности его эмболизации, а стентирование выполняется уже на фоне отсутствия тромба или его остатков, тогда как в группе первичного ЧКВ происходит одномоментное механическое

разрушение тромба с его фрагментацией и дистальной эмболизацией. Этим же механизмом можно объяснить уменьшение частоты феномена no-reflow при отложенном на одни сутки ЧКВ у пациентов с массивным тромбозом коронарной артерии при достижении в этой артерии кровотока 2–3-й степени по TIMI [37]. За сутки активной противотромботической терапии размеры тромба значительно уменьшаются, что позволяет более безопасно выполнять ЧКВ.

Кроме этого, на сегодня активно изучается применение гипотермии [10] и ишемического посткондиционирования [38] в профилактике феномена no-reflow.

Эффективных способов лечения уже развившегося феномена no-reflow пока не существует.

Новым направлением стало выполнение экспериментальных работ в области профилактики ГПМ. На модели животных исследуется ангиопоэтин-1, который продемонстрировал уменьшение ГПМ и зоны некроза миоцитов, а также изучается возможность ингибирования матриксных металлопротеиназ, особенно 9-го типа (ММР 9) [10].

## Заключение

Наиболее значимые достижения в лечении ОИМ достигнуты, благодаря широкому внедрению методов реперфузии, реканализации ИСКА. При этом у «истоков» тромболитической терапии стояли отечественные ученые во главе с Е. И. Чазовым [40]. Но по мере накопления клинического материала было обнаружено, что просто восстановление кровотока в ИСКА недостаточно для ограничения зоны инфаркта и восстановления его сократимости. Не менее важная задача — восстановление адекватной микрососудистой перфузии, что не всегда происходит даже при полной реканализации ИСКА. С этим же связан еще один феномен, который появился в «эру тромболитизиса» — геморрагическое пропитывание миокарда, которое также в значительной степени влияет на постинфарктное состояние миокарда. Возможности современных методов диагностики позволяют выявлять эти микрососудистые феномены, а значит, диагностировать их в клинической практике и искать способы их профилактики и лечения. Представляется, что это является следующим перспективным направлением по улучшению исходов ОИМ.

## Литература

1. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M. J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A. L. P., Crea F., Goudevenos J. A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M. J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018; 39(2): 119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Rentrop K. P., Feit F. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction: Concepts and controversies from inception to acceptance. *Am. Heart J.* 2015; 170(5): 971–980. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.08.005.



3. Hamirani Y. S., Wong A., Kramer C. M., Salerno M. Effect of Microvascular Obstruction and Intramyocardial Hemorrhage by CMR on LV Remodeling and Outcomes after Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7(9): 940–952. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.06.012.
4. Arheden H. Intramyocardial Hemorrhage in Acute Myocardial Infarction. Prognostic Biomarker and Treatment Target? *Circulation: Cardiovasc. Imaging*. 2016; 9: 1–2.
5. Kaul S. The “no reflow” phenomenon following acute myocardial infarction: Mechanisms and treatment options. *J. Cardiol.* 2014; 64(2): 77–85. DOI: 10.1016/j.jcc.2014.03.008.
6. Kloner R. A., Ganote C. E., Jennings R. B. The “No-Reflow” Phenomenon after Temporary Coronary Occlusion in the Dog. *J. Clin. Investigation*. 1974; 54(6): 1496–1508. DOI: 10.1172/JCI107898.
7. Wu K. C. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2012; 14(68): 1–12.
8. Ito H. No-reflow Phenomenon in Patients with Acute Myocardial Infarction: Its Pathophysiology and Clinical Implications. *Acta Medica*. 2009; 63(4): 164–168. DOI: 10.18926/AMO/31817.
9. Karimianpour A., Maran A. Advances in Coronary No-Reflow Phenomenon — a Contemporary Review. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2018; 20(9): 44. DOI: 10.1007/s11883-018-0747-5.
10. Betgem R. P., de Waard G. A., Nijveldt R., Beek A. M., Escaned J., van Royen N. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015; 12(3): 156–167. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.188.
11. Berg R., Buhari C. Treating and Preventing No-Reflow in the Cardiac Catheterization Laboratory. *Curr. Cardiol. Rev.* 2012; 8(3): 209–214. DOI: 10.2174/157340312803217148.
12. Мирончик В. В. Феномен коронарного невосстановления кровотока (no-reflow). *Лечебное дело*. 2015; 1(41): 56–64. DOI: 10.20862/0042-4676-2014-0-1-51-55.
13. Galasso G., Schiekofer S., D’Anna C., Gioia G. D., Piccolo R., Niglio T., Rosa R. D., Strisciuglio T., Cirillo P., Piscione F., Trimarco B. No-Reflow Phenomenon: Pathophysiology, Diagnosis, Prevention, and Treatment. A Review of the Current Literature and Future Perspectives. *Angiology*. 2013; 00(0): 1–10. DOI: 10.1177/0003319712474336.
14. Исхаков М. М., Тагирова Д. Р., Газизов Н. В., Нугайбекова Л. А., Сайфутдинов Р. Г. Феномен «NO-REFLOW»: клинические аспекты неудачи реперфузии. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96(3): 391–396. DOI: 10.17750/KMJ2015-391.
15. Durante A., Laricchia A., Benedetti G., Esposito A., Margonato A., Rimoldi O. Identification of High-Risk Patients after ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Comparison between Angiographic and Magnetic Resonance Parameters. *Circulation: Cardiovasc. Imaging*. 2017; 10(6): e005841. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005841.
16. Марков В. А., Вышло Е. В. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. Томск: STE; 2011: 147.
17. Robbers L. F. H. J., Eerenberg E. S., Teunissen P. F. A., Jansen M. F., Hollander M. R., Horrevoets A. J., Knaapen P., Nijveldt R., Heymans M. W., Levi M. M., van Rossum A. C., Niessen H. W., Marcu C. B., Beek A. M., van Royen N. Magnetic resonance imaging-defined areas of microvascular obstruction after acute myocardial infarction represent microvascular destruction and haemorrhage. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2346–2353. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf100.
18. Kandler D., Lücke C., Grothoff M., Lehmkuhl L., Nitzsche S., Riese F., Riese F., Mende M., de Waha S., Desch S., Lurz P., Eitel I., Gutterberlet M. The relation between hypointense core, microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage in acute reperfused myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur. Radiology*. 2014; 24(12): 3277–3288. DOI: 10.1007/s00330-014-3318-3.
19. Lockie T., Nagel E., Redwood S., Plein S. The use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2009; 119(12): 1671–1681. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816512.
20. Kidambi A., Mather A. N., Motwani M., Swoboda P., Uddin A., Greenwood J. P., Plein S. The effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on contractile recovery in reperfused myocardial infarction: insights from cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2013; 15(58): 1–9. DOI: 10.1186/1532-429X-15-58.
21. Marra M. P., Lima J. A. C., Iliceto S. MRI in acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2011; 32(10): 284–293. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq409.
22. Armellina E., Piechnik S. K., Ferreira V. M., Si Q. L., Robson M. D., Francis J. M., Cuculi F., Kharbada R. K., Banning A. P., Choudhury R. P., Karamitsos T. D., Neubauer S. Cardiovascular magnetic resonance by non contrast T1-mapping allows assessment of severity of injury in acute myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2012; 14: 1–15. DOI: 10.1186/1532-429X-14-15.
23. Ndrepepa G., Tiroch K., Keta D., Fusaro M., Seyfarth M., Mehilli J., Schömig A., Kastrati A. Predictive Factors and Impact of No Reflow After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovasc. Intervention*. 2010; 3(1): 27–32. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.896225.
24. Zalewski J., Undas A., Godlewski J., Stepień E., Zmudka K. No-reflow phenomenon after acute myocardial infarction is associated with reduced clot permeability and susceptibility to lysis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007; 27: 2258–2265. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.149633.
25. Carrick D., Haig C., Maznyczka A. M., Carberry J., Mangion K., Ahmed N., Yue May V. T., McEntegart M., Petrie M. C., Eteiba H., Lindsay M., Hood S., Watkins S., Davie A., Mahrous A., Mordi I., Ford L., Radjenovic A., Welsh P., Sattar N., Wetherall K., Oldroyd K. G., Berry C. Hypertension, Microvascular Pathology, and Prognosis After an Acute Myocardial Infarction. *Hypertension*. 2018; 72(3): 720–730. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10786.
26. Ghugre N. R., Pop M., Thomas R., Strauss B. H., Wright G. A. Hemorrhage promotes inflammation and myocardial damage following acute myocardial infarction: insights from a novel preclinical model and cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2017; 19(50): 1–13. DOI: 10.1186/s12968-017-0361-7.
27. Rentrop K. P., Feit F. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction: Concepts and controversies from inception to acceptance. *Am. Heart J.* 2015; 170(5): 971–980. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.08.005.
28. Zia M. I., Ghugre N. R., Connelly K. A., Strauss B. H., Sparkes J. D., Dick A. J., Wright G. A. Characterizing myocardial edema and hemorrhage using quantitative T2 and T2\* mapping at multiple time intervals post ST-Segment elevation myocardial infarction. *Circulation: Cardiovasc. Imaging*. 2012; 5: 566–572.
29. Ganame J., Messalli G., Dymarkowski S., Rademakers F. E., Desmet W., de Werf F. V., Bogaert J. Impact of myocardial haemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1440–1449. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp093.
30. Payne A. R., Berry C., Kellman P., Anderson R., Hsu L., Chen M. Y., McPhaden A. R., Watkins S., Schenke W., Wright V., Lederman R. J., Aletras A. H., Arai A. E. Bright-Blood T2-Weighted MRI Has High Diagnostic Accuracy for Myocardial Hemorrhage in Myocardial Infarction A Preclinical Validation Study in Swine. *Circulation: Cardiovasc. Intervention*. 2011; 9(7): 738–745. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.965095.
31. Carrick D., Haig C., Ahmed N., Jansen M. F., Hollander M. R., Horrevoets A. J., Hood S., Watkins S., Lindsay M. M., Davie A., Mahrous A., Mordi I., Rauhalmami S., Sattar N., Welsh P., Radjenovic A., Ford L., Oldroyd K. G., Berry C. Myocardial hemorrhage after acute reperfused ST-Segment — Elevation myocardial infarction. *Circulation: Cardiovasc. Imaging*. 2016; 9: 2–59. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf100.
32. Waha S., Patel M. R., Granger C. B., Ohman E. M., Maehara A., Eitel I., Ben-Yehuda O., Jenkins P., Thiele H., Stone G. W. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur. Heart J.* 2017; 38(47): 3502–3510. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx414.
33. Amier R. P., Tijssen R. Y. G., Teunissen P. F. A., Jimenez R. F., Pizarro G., Garcia-Lunar I., Bastante T., van de Ven P. M., Beek A. M., Smulders M. W., Bekkers S. C. A. M., van Royen N., Ibanez B., Nijveldt R. Predictors of Intramyocardial Hemorrhage Af-

- ter Reperfused ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Heart Association*. 2017; 6(8): e005651. DOI: 10.1161/JAHA.117.005651.
34. Sardella G., Stio R. E. Thrombus aspiration in acute myocardial infarction: Rationale and indication. *World J. Cardiol*. 2014; 6(9): 924–928. DOI: 10.4330/wjc.v6.i9.924.
  35. Evidenz W., Leitlinien E. Thrombusaspiration bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. *Herz*. 2016; 41(7): 591–598. DOI: 10.1007/s00059-016-4412-x.
  36. Robbers L. F. H. J., Eerenberg E. S., Teunissen P. F. A., Jansen M. F., Hollander M. R., Horrevoets A. J., Knaapen P., Nijveldt R., Heymans M. W., Levi M. M., van Rossum A. C., Niessen H. W., Marcu C. B., Beek A. M., van Royen N. Magnetic resonance imaging-defined areas of microvascular obstruction after acute myocardial infarction represent microvascular destruction and haemorrhage. *Eur. Heart J*. 2013; 34: 2346–2353. DOI: 10.1093/eurheartj/eh100.
  37. Вышлов Е. В., Севастьянова Д. С., Крылов А. Л., Марков В. А. Первичная ангиопластика и фармакоинвазивная реперфузия при инфаркте миокарда: влияние на клинические исходы и феномен no-reflow. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015; 14(1): 17–22. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-1-17-22.
  38. Lou B., Cui Y., Gao H., Chen M. Meta-analysis of the effects of ischemic postconditioning on structural pathology in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Oncotarget*. 2018; 9(8): 8089–8099. DOI: 10.18632/oncotarget.23450.
  39. Алексеева Я. В., Вышлов Е. В., Марков В. А., Демьянов С. В. Отсроченное эндоваскулярное вмешательство при остром инфаркте миокарда с массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии. *Сибирский медицинский журнал*. 2018; 33(2): 16–20.
  40. Чазов Е. И., Терещенко С. Н., Голицин С. П. Неотложная кардиология. М.: Эксмо; 2011: 224.
  10. Betgem R. P., de Waard G. A., Nijveldt R., Beek A. M., Escaned J., van Royen N. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction. *Nat. Rev. Cardiol*. 2015; 12(3): 156–167. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.188.
  11. Berg R., Buhari C. Treating and Preventing No-Reflow in the Cardiac Catheterization Laboratory. *Curr. Cardiol. Rev*. 2012; 8(3): 209–214. DOI: 10.2174/157340312803217148.
  12. Mironchik V. V. No-reflow phenomenon. *Lechebnoe delo*. 2015; 1(41): 56–64 (In Russ).
  13. Galasso G., Schiekofe S., D'Anna C., Gioia G. D., Piccolo R., Niglio T., Rosa R. D., Strisciuglio T., Cirillo P., Piscione F., Trimarco B. No-Reflow Phenomenon: Pathophysiology, Diagnosis, Prevention, and Treatment. A Review of the Current Literature and Future Perspectives. *Angiology*. 2013; 00(0): 1–10. DOI: 10.1177/0003319712474336.
  14. Iskhakov M. M., Tagirova D. R., Gazizov N. V., Nugaybekova L. A., Sayfutdinov R. G. «No-Reflow» Phenomenon: Clinical Aspects of Reperfusion Failure. *Kazan Medical Journal*. 2015; 96(3): 391–396 (In Russ).
  15. Durante A., Laricchia A., Benedetti G., Esposito A., Margonato A., Rimoldi O. Identification of High-Risk Patients after ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Comparison between Angiographic and Magnetic Resonance Parameters. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017; 10(6): e005841. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005841.
  16. Markov V. A., Vyshlov E. V. Thrombolytic therapy at myocardium infarction. *Tomsk: STI*; 2011: 147 (In Russ).
  17. Robbers L. F. H. J., Eerenberg E. S., Teunissen P. F. A., Jansen M. F., Hollander M. R., Horrevoets A. J., Knaapen P., Nijveldt R., Heymans M. W., Levi M. M., van Rossum A. C., Niessen H. W., Marcu C. B., Beek A. M., van Royen N. Magnetic resonance imaging-defined areas of microvascular obstruction after acute myocardial infarction represent microvascular destruction and haemorrhage. *Eur. Heart J*. 2013; 34: 2346–2353. DOI: 10.1093/eurheartj/eh100.
  18. Kandler D., Lücke C., Grothoff M., Lehmkuhl L., Nitzsche S., Riese F., Riese F., Mende M., de Waha S., Desch S., Lurz P., Eitel I., Guterlet M. The relation between hypotense core, microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage in acute reperfused myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur. Radiology*. 2014; 24(12): 3277–3288. DOI: 10.1007/s00330-014-3318-3.
  19. Lockie T., Nagel E., Redwood S., Plein S. The use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2009; 119(12): 1671–1681. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816512.
  20. Kidambi A., Mather A. N., Motwani M., Swoboda P., Uddin A., Greenwood J. P., Plein S. The effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on contractile recovery in reperfused myocardial infarction: insights from cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson*. 2013; 15(58): 1–9. DOI: 10.1186/1532-429X-15-58.
  21. Marra M. P., Lima J. A. C., Iliceto S. MRI in acute myocardial infarction. *Eur. Heart J*. 2011; 32(10): 284–293. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq409.
  22. Armellina E., Piechnik S. K., Ferreira V. M., Si Q. L., Robson M. D., Francis J. M., Cuculi F., Kharbada R. K., Banning A. P., Choudhury R. P., Karamitsos T. D., Neubauer S. Cardiovascular magnetic resonance by non contrast T1-mapping allows assessment of severity of injury in acute myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Magn. Reson*. 2012; 14: 1–15. DOI: 10.1186/1532-429X-14-15.
  23. Ndrepepa G., Tiroch K., Keta D., Fusaro M., Seyfarth M., Mehilli J., Schömig A., Kastrati A. Predictive Factors and Impact of No Reflow After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Intervention*. 2010; 3(1): 27–32. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.896225.
  24. Zalewski J., Undas A., Godlewski J., Stepien E., Zmudka K. No-reflow phenomenon after acute myocardial infarction is associated with reduced clot permeability and susceptibility to lysis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007; 27: 2258–2265. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.149633.
  25. Carrick D., Haig C., Maznyczka A. M., Carberry J., Mangion K., Ahmed N., Yue May V. T., McEntegart M., Petrie M. C., Eteiba H., Lindsay M., Hood S., Watkins S., Davie A., Mahrous A., Mordi I,

## References

1. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M. J., Bucchiarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A. L. P., Crea F., Goudevens J. A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M. J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2018; 39(2): 119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Rentrop K. P., Feit F. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction: Concepts and controversies from inception to acceptance. *Am. Heart J*. 2015; 170(5): 971–980. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.08.005.
3. Hamirani Y. S., Wong A., Kramer C. M., Salerno M. Effect of Microvascular Obstruction and Intramyocardial Hemorrhage by CMR on LV Remodeling and Outcomes after Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7(9): 940–952. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.06.012.
4. Arheden H. Intramyocardial Hemorrhage in Acute Myocardial Infarction. Prognostic Biomarker and Treatment Target? *Circulation: Cardiovasc. Imaging*. 2016; 9: 1–2.
5. Kaul S. The “no reflow” phenomenon following acute myocardial infarction: Mechanisms and treatment options. *J. Cardiol.* 2014; 64(2): 77–85. DOI: 10.1016/j.jcc.2014.03.008.
6. Kloner R. A., Ganote C. E., Jennings R. B. The “No-Reflow” Phenomenon after Temporary Coronary Occlusion in the Dog. *J. Clin. Invest.* 1974; 54(6): 1496–1508. DOI: 10.1172/JCI107898.
7. Wu K. C. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Magn. Reson*. 2012; 14(68): 1–12.
8. Ito H. No-reflow Phenomenon in Patients with Acute Myocardial Infarction: Its Pathophysiology and Clinical Implications. *Acta Medica*. 2009; 63(4): 164–168. DOI: 10.18926/AMO/31817.
9. Karimianpour A., Maran A. Advances in Coronary No-Reflow Phenomenon — a Contemporary Review. *Curr. Atheroscler. Rep*. 2018; 20(9): 44. DOI: 10.1007/s11883-018-0747-5.



- Ford I, Radjenovic A, Welsh P, Sattar N, Wetherall K, Oldroyd K. G., Berry C. Hypertension, Microvascular Pathology, and Prognosis After an Acute Myocardial Infarction. *Hypertension*. 2018; 72(3): 720–730. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10786.
26. Ghugre N. R., Pop M., Thomas R., Strauss B. H., Wright G. A. Hemorrhage promotes inflammation and myocardial damage following acute myocardial infarction: insights from a novel preclinical model and cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2017; 19(50): 1–13. DOI: 10.1186/s12968-017-0361-7.
27. Rentrop K. P., Feit F. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction: Concepts and controversies from inception to acceptance. *Am. Heart J.* 2015; 170(5): 971–980. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.08.005.
28. Zia M. I., Ghugre N. R., Connelly K. A., Strauss B. H., Sparkes J. D., Dick A. J., Wright G. A. Characterizing myocardial edema and hemorrhage using quantitative T2 and T2\* mapping at multiple time intervals post ST-Segment elevation myocardial infarction. *Circulation: Cardiovasc. Imaging*. 2012; 5: 566–572.
29. Ganame J., Messalli G., Dymarkowski S., Rademakers F. E., Desmet W., de Werf F. V., Bogaert J. Impact of myocardial hemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1440–1449. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp093.
30. Payne A. R., Berry C., Kellman P., Anderson R., Hsu L., Chen M. Y., McPhaden A. R., Watkins S., Schenke W., Wright V., Lederman R. J., Aletras A. H., Arai A. E. Bright-Blood T2-Weighted MRI Has High Diagnostic Accuracy for Myocardial Hemorrhage in Myocardial Infarction A Preclinical Validation Study in Swine. *Circulation: Cardiovasc. Intervention*. 2011; 9(7): 738–745. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.965095.
31. Carrick D., Haig C., Ahmed N., Jansen M. F., Hollander M. R., Horrevoets A. J., Hood S., Watkins S., Lindsay M. M., Davie A., Mahrous A., Mordi I., Rauhala S., Sattar N., Welsh P., Radjenovic A., Ford I., Oldroyd K. G., Berry C. Myocardial hemorrhage after acute reperfused ST-Segment — Elevation myocardial infarction. *Circulation: Cardiovasc. Imaging*. 2016; 9: 2–59. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf100.
32. Waha S., Patel M. R., Granger C. B., Ohman E. M., Maehara A., Eitel I., Ben-Yehuda O., Jenkins P., Thiele H., Stone G. W. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur. Heart J.* 2017; 38(47): 3502–3510. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx414.
33. Amier R. P., Tijssen R. Y. G., Teunissen P. F. A., Jimenez R. F., Pizarro G., Garcia-Lunar I., Bastante T., van de Ven P. M., Beek A. M., Smulders M. W., Bekkers S. C. A. M., van Royen N., Ibanez B., Nijveldt R. Predictors of Intramyocardial Hemorrhage After Reperfused ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Heart Association*. 2017; 6(8): e005651. DOI: 10.1161/JAHA.117.005651.
34. Sardella G., Stio R. E. Thrombus aspiration in acute myocardial infarction: Rationale and indication. *World J. Cardiol.* 2014; 6(9): 924–928. DOI: 10.4330/wjc.v6.i9.924.
35. Evidenz W., Leitlinien E. Thrombusaspiration bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. *Herz*. 2016; 41(7): 591–598. DOI: 10.1007/s00059-016-4412-x.
36. Robbers L. F. H. J., Eerenberg E. S., Teunissen P. F. A., Jansen M. F., Hollander M. R., Horrevoets A. J., Knaapen P., Nijveldt R., Heymans M. W., Levi M. M., van Rossum A. C., Niessen H. W., Marcu C. B., Beek A. M., van Royen N. Magnetic resonance imaging-defined areas of microvascular obstruction after acute myocardial infarction represent microvascular destruction and haemorrhage. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2346–2353. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf100.
37. Vyshlov E. V., Sevastyanova D., Krylov A. A., Markov V. A. Primary Angioplastics and Pharmacoinvasive Reperfusion in Myocardial Infarction: Impact on Clinical Outcomes and No-Reflow Phenomenon. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015; 14(1): 17–22 (In Russ).
38. Lou B., Cui Y., Gao H., Chen M. Meta-analysis of the effects of ischemic postconditioning on structural pathology in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Oncotarget*. 2018; 9(8): 8089–8099. DOI: 10.18632/oncotarget.23450.
39. Alekseeva Ya. V., Vyshlov E. V., Markov V. A., Demyanov S. V. Deferred stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and massive coronary thrombosis. *Siberian Medical Journal*. 2018; 33(2): 16–20 (In Russ).
40. Chasov E. I., Terechenko S. N., Golitsin S. P. Emergency Cardiology. Moscow: Eksmo; 2011: 224 (In Russ).

Поступила 11.10.2018  
Received October 11.2018

### Сведения об авторах

**Алексеева Яна Валерьевна\***, аспирант отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru.

**Вышлов Евгений Викторович**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

**Усов Владимир Юрьевич**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: mritomsk@yandex.ru.

**Марков Валентин Алексеевич**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: markov@cardio-tomsk.ru.

### Information about the authors

**Yana V. Alekseeva \***, M.D., Ph. D., Student at Acute Cardiac Care Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru.

**Evgeny V. Vyshlov**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Fellow at Acute Cardiac Care Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

**Wladimir Yu. Ussov**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Radiology and Tomography Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: mritomsk@yandex.ru.

**Valentin A. Markov**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Fellow at Acute Cardiac Care Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: markov@cardio-tomsk.ru.

## АЛГОРИТМЫ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

Г. П. Нарциссова\*, И. И. Волкова, И. Г. Зорина, О. Ю. Малахова, Д. С. Прохорова,  
Н. В. Жолобова, Т. А. Латорцева

Национальный медицинский исследовательский Центр имени академика Е. Н. Мешалкина  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
630055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

В статье изложены принципы ультразвуковой диагностики острых сердечно-сосудистых событий, включая фокусированный протокол эхокардиографии. Представлены краткие алгоритмы ультразвуковой диагностики некоторых острых сердечно-сосудистых событий, содержащие описание клинических проявлений и основных эхокардиографических признаков, которые помогут практическому врачу быстро поставить правильный диагноз в urgentной ситуации.

**Ключевые слова:** острые сердечно-сосудистые события, ультразвуковая диагностика, алгоритмы диагностики

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Для цитирования:** Нарциссова Г. П., Волкова И. И., Зорина И. Г., Малахова О. Ю., Прохорова Д. С., Жолобова Н. В., Латорцева Т. А. Алгоритмы ультразвуковой диагностики острых сердечно-сосудистых событий. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 27–37. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-27-37>

## DIAGNOSTIC ULTRASOUND ALGORITHMS FOR ACUTE CARDIOVASCULAR EVENTS

G. P. Nartsissova\*, I. I. Volkova, I. G. Zorina, O. Yu. Malakhova, D. S. Prokhorova,  
N. V. Zholobova, T. A. Latortseva

Meshalkin National Medical Research Center,  
15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

The article describes the principles of ultrasonic diagnosis of acute cardiovascular events including focused echocardiography protocol. Authors present brief diagnostic ultrasound algorithms for some acute cardiovascular events and describe the clinical manifestations and the major echocardiographic signs to help the practical doctor to quickly establish the precise diagnosis in emergencies.

**Keywords:** acute cardiovascular event, ultrasound diagnostics, diagnostic algorithms

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Nartsissova G. P., Volkova I. I., Zorina I. G., Malakhova O. Yu., Prokhorova D. S., Zholobova N. V., Latortseva T. A. Diagnostic Ultrasound Algorithms for Acute Cardiovascular Events. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 27–37. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-27-37>

### Введение

В последние годы все больше внимания уделяют проблеме острой сердечно-сосудистой помощи. В 2012 г. Европейским обществом кардиологов (ESC) была создана Ассоциация острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Assotiation/ESC 2012). Цель ее: улучшить качество медицинской помощи и исходы у пациентов с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями. Врачи любой специальности — кардиологи, врачи скорой помощи, интенсивной терапии, терапевты, хирурги, анестезиологи, интервенционисты, врачи ультразвуковой диагностики (УЗД) — могут столкнуться с про-

блемами диагностики, стратификации риска и лечения больных с острыми сердечно-сосудистыми событиями (ОССС). Быстрое и точное дифференцирование ОССС значительно сокращает неблагоприятные исходы и осложнения, снижает риск наступления летального исхода, сроки госпитализации, инвалидность. В подобных ситуациях время играет решающую роль. Диагностика ОССС, как правило, проходит в сложных клинических условиях с ограниченными ресурсами за короткий период времени, требует клинической подготовки врачей, знания ресурсов системы здравоохранения. Точность диагностики и время — важные факторы оказания квалифицированной помощи пациенту с ОССС.



В неотложной медицине и интенсивной терапии колоссальное значение имеет ультразвуковое исследование (УЗИ) у постели больного. Врачам интенсивной терапии также необходимы навыки ультразвукового (УЗ) мониторинга. Неотложная УЗД — молодая отрасль медицины. В настоящее время отсутствуют адаптированные обучающие программы для подготовки специалистов. Актуальной задачей сегодня является разработка методик обучения диагностике ОССС врачей ультразвуковой и функциональной диагностики и способы их внедрения в клиническую практику.

Цель эхокардиографии (ЭхоКГ) при ОССС: диагностика, определение тактики, мониторинг и контроль.

Показания к неотложному УЗИ: остановка сердца, гипотензия неясного генеза, травма сердца и магистральных сосудов, острая боль в грудной клетке, одышка, синкопальное состояние, интервенционные вмешательства, проведение различных процедур, палата интенсивной терапии (в том числе в кардиохирургии).

Классическая триада симптомов при ОССС: боль в грудной клетке, одышка, синкопе. В дифференциальной диагностике нужно исключить острый коронарный синдром и сердечную недостаточность, миокардиальный синдром, перикардиальный синдром, нарушения ритма сердца, сосудистый синдром (острый аортальный синдром, тромбоэмболию легочных артерий — ТЭЛА, острое нарушение мозгового кровообращения) и другое.

Экспресс-оценку ЭхоКГ в критическом состоянии проводят системно, делают выводы в контексте клинического состояния пациента. Врачу необходимо ответить на следующие вопросы: какова функция левого (ЛЖ) и правого желудочка (ПЖ), есть ли перикардит/тампонада и каков статус жидкости [1–3]?

### Методики эхокардиографии при острых сердечно-сосудистых событиях

*Трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ)* — 1-я линия диагностики. Несмотря на неоптимальную визуализацию, нестандартизированные позиции, УЗИ должно быть всеобъемлющим, с использованием адекватного оборудования.

*Чрестлицеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ)* — 1–2-я линии. При остром аортальном синдроме, острой регургитации, дисфункции протеза, тромбозе, фибрилляции — 1-я линия.

*Карманные устройства* могут использоваться как 1-я линия, но при этом возможна только качественная оценка функции ЛЖ и атриовентрикулярного клапана (АВ-клапана), выпота, интерстициального отека.

*УЗИ легких* при острой одышке, пневмотораксе, плевральном выпоте, интерстициальном отеке (рис. 1) [1–3].

*Контрастная ЭхоКГ* для улучшения визуализации эндокарда, доплеровского сигнала.

*Фокусированный сердечный ультразвуковой протокол (УЗ-протокол; FoCUS protocols/FATE)* — ограниченный подход для оперативной эхокардиографической диагностики. Предложен для быстрого обнаружения значительной сердечной патологии и оценки статуса объема ЛЖ и бивентрикулярной функции, инфаркта миокарда и травмы. Протокол включает 4-камерный субкостальный и апикальный виды, парастернальный по длинной и короткой осям вид для оценки анатомии и функции сердца, а также оценку плевральных синусов. Необходимо определить, какова функция ЛЖ и ПЖ, есть ли перикардит/тампонада и каков статус жидкости (наличие гиповолемии, нормоволемии, гиперволемии). Для быстрой оценки функции ЛЖ рекомендуется применить М-режим. Все это используется для быстрого обнаружения острой сердечной патологии и оценки статуса объема и функции сердца. Ряд исследований показали, что такой подход может облегчить процесс принятия решений при ОССС [4]. Фокусную ЭхоКГ следует использовать и интерпретировать корректно, поскольку этот подход требует тщательно подготовленных практикующих врачей (рис. 2).

Следует учитывать два уровня компетентности врачей:

1-й уровень. Неспециалисты УЗД: кардиологи, анестезиологи, врачи интенсивной терапии, скорой помощи и т. д. Используют FoCUS protocol. Необходима специализированная подготовка для УЗД в условиях ОССС. Тем не менее при подготовке они должны выполнить 150 ТТЭхоКГ под руководством специалистов.

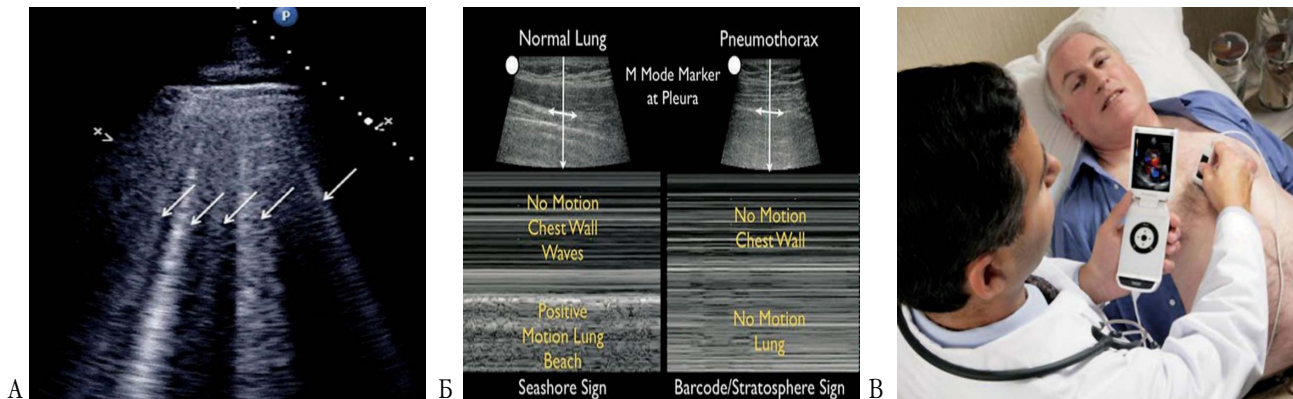


Рис. 1. Дополнительные методики ЭхоКГ. А — УЗИ легких: «В-линии» при отеке легких; Б — ультразвуковая картина пневмоторакса (справа); В — карманный УЗ-прибор

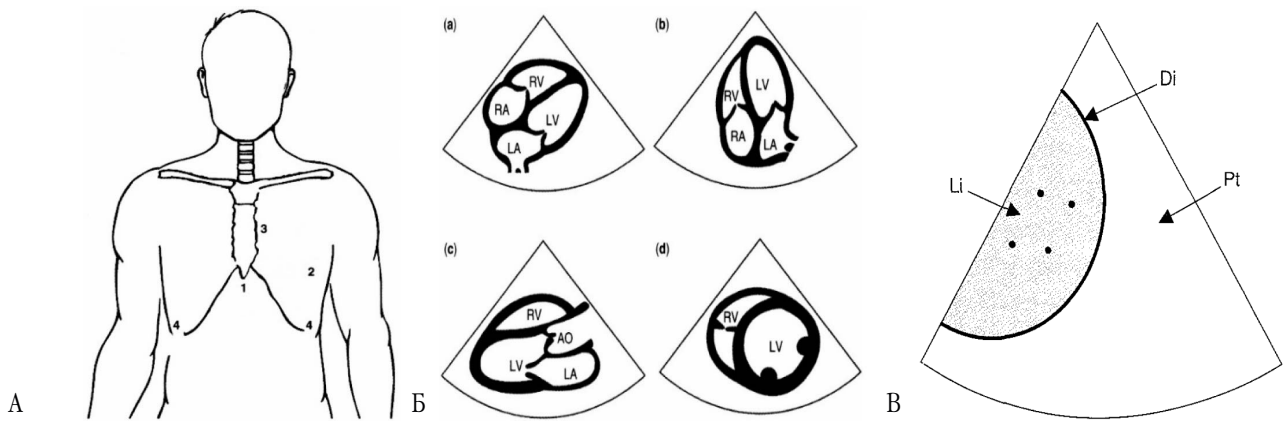


Рис. 2. Схема выполнения фокусированного сердечного УЗ-протокола. А — позиции датчика: 1 — субкостальная; 2 — апикальная; 3 — парастеральная; 4 — плевральные полости. Б — четыре наиболее важных плана: а) субкостальный 4-камерный; б) апикальный 4-камерный; в) парастеральный по длинной оси; д) парастеральный по короткой оси. В — плевральное сканирование: Li — печень; D — диафрагма; Pt — ткань легкого

2-й уровень. Специалисты УЗД — врачи УЗД. Выполняют расширенное ЭхоКГ-исследование, дают экспертное заключение, используют все методы ЭхоКГ, ЧПЭхоКГ. Обучение — базовый курс. Специализированная подготовка УЗИ при ОССС [1, 3–6].

Таким образом, ЭхоКГ является основным визуализирующим инструментом для постановки диагноза у постели больного и мониторинга в условиях ОССС. Необходима специальная подготовка врачей УЗД и других специальностей в диагностике ОССС. Представляем краткие диагностические алгоритмы некоторых ОССС.

### Диагностические алгоритмы

Алгоритм диагностики острой сердечной недостаточности (ОСН) представлен в таблице 1 [1, 3, 5, 7–9].

Выполняется оценка глобальной и региональной систолической и диастолической функции миокарда при ишемической и не ишемической ОСН. Увеличение распространенности СН с сохраненной ФВ ЛЖ (около 50%) повышает значение ЭхоКГ в диагностике диастолической дисфункции.

Таблица 1

#### Алгоритм диагностики острой сердечной недостаточности

Систолическая сердечная недостаточность	Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ
ФВ ЛЖ <45–50%	ФВ ЛЖ 50%
КДР >55 мм и/или >32 мм/м <sup>2</sup>	КДО >97 мл/м <sup>2</sup>
КСР >45 мм и/или 25 мм/м <sup>2</sup>	КСО >43 мл/м <sup>2</sup>
КДО >97 мл/м <sup>2</sup>	E–e' ≥13
КСО >43 мл/м <sup>2</sup>	Аг – А ≥30 мс
Нарушение локальной сократимости	Объем ЛП ≥34 мл/м <sup>2</sup>
Функциональная МР и/или ТР	Пик VTP >3 м/с
Пик V TR >3 м/с	УЗИ легких + признаки и симптомы СН
VTI Ao <15 см	
Диастолическая дисфункция (E/A ≥2 + DT, <150 мс)	
УЗИ легких	

Ультразвуковой алгоритм быстрой диагностики шока представлен в таблице 2 [2]. По сути, это расширенный фокусированный протокол, включающий помимо парастеральных, субкостального и апикального срезов исследование нижней полой вены и плевральных и абдоминальной полостей, а также аорты и глубоких вен нижних конечностей.

В таблице 3 представлена дифференциальная диагностика клинических разновидностей шока [2, 3].

Алгоритм ультразвуковой диагностики тампонады сердца.

В пользу данной патологии свидетельствуют следующие признаки:

- обычно большой перикардальный выпот;
- расширение сердца;
- коллапс правого предсердия (ПП) /реже левого предсердия (ЛП);
- диастолический коллапс свободной стенки ПЖ /реже ЛЖ;
- дилатация нижней полой вены — НПВ (отсутствие коллапса при вдохе);

Таблица 2

**Ультразвуковой алгоритм быстрой диагностики шока**

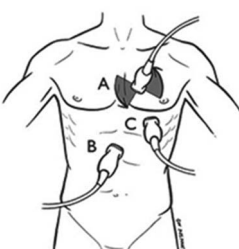
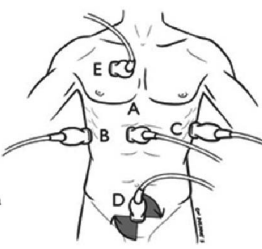
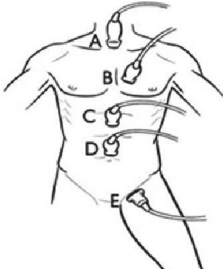
Общая оценка работы и грубой патологии сердца	Оценка нижней полой вены, осмотр брюшной и плевральной полостей	Осмотр аорты и глубоких вен ног
<p>A) Parasternal Views Long / Short Axis</p> <p>B) Subxiphoid View</p> <p>C) Apical View</p> 	<p>A) IVC Long Axis</p> <p>B) FAST / RUQ Add Pleural View</p> <p>C) FAST / LUQ Add Pleural View</p> <p>D) FAST / Pelvis</p> <p>E) Pneumothorax Pulmonary Edema</p> 	<p>A) Suprasternal Aorta</p> <p>B) Parasternal Aorta</p> <p>C) Epigastric Aorta</p> <p>D) Supraumbilical Aorta</p> <p>E) Femoral DVT</p> <p>F) Popliteal DVT</p> 

Таблица 3

**Дифференциальная диагностика различных типов шока**

Исследуемый отдел	Гиповолемический шок	Кардиогенный шок	Обструктивный шок	Дистрибутивный (септический, анафилактический) шок
Насос (PUMP)	Сократительная активность повышена, размеры камер сердца уменьшены	Сократительная активность снижена, дилатация камер сердца	Сократительная активность повышена, перикардиальный выпот, тампонада, признаки перегрузки правых отделов	Сократительная активность повышена (ранний сепсис), сократительная активность снижена (поздний сепсис)
Резервуар (TANK)	Коллабир. НПВ, спадение яремных вен, свободная жидкость брюшной плевральной полости	Дилатир. НПВ, расширение яремных вен, признаки отека легких («кометы»), плевральный выпот, асцит	Дилатир. НПВ, расширение яремных вен, отсутствие признаков плеврального трения (пневмоторакс?)	НПВ нормальная или коллабир. (поздний сепсис), жидкость брюшной полости (перитонит), плевральной полости (эмпиема)
Трубы (PIPES)	Аневризма, расслоение брюшного отдела аорты	Без изменений	Тромбоз глубоких вен ног, малого таза	Без изменений

• увеличение потока трикуспидального клапана (ТК) и уменьшение потока митрального клапана (МК) при вдохе (реверсия при выдохе);

• систолические и диастолические потоки сокращаются в системных венах на выдохе, реверсный поток с предсердным сокращением увеличивается.

На рисунке 3 представлены основные ультразвуковые признаки тампонады сердца [1, 3, 5].

*Алгоритм ультразвуковой диагностики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).* Основные клинические проявления: острая дыхательная недостаточность; одышка; боли в грудной клетке; кровохаркание; инфаркт-

пневмония; острая правожелудочковая недостаточность; тахикардия; гипотония; акцент II тона над клапаном легочной артерии; возможно появление систолического шума у основания мечевидного отростка [6, 10, 11].

*Основные механизмы развития ТЭЛА:* острая окклюзия тромбом или эмболом ствола, одной или нескольких ветвей легочной артерии; уменьшение вследствие тромбоэмболии емкости сосудистого русла приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления, развитию легочной гипертензии и острого легочного сердца [3, 10, 11].

*Основные ультразвуковые признаки ТЭЛА* (рис. 4).



Рис. 3. Основные ультразвуковые признаки тампонады сердца. А — инверсия свободной стенки ПП на протяжении более 1/3 систолы; Б — диастолический коллапс ПЖ при нормальном движении стенки; В — изменения доплеровского притока МК и ТК, связанные с дыханием. Вариации митрального притока более 25% характерно для тампонады — pulsus paradoxus



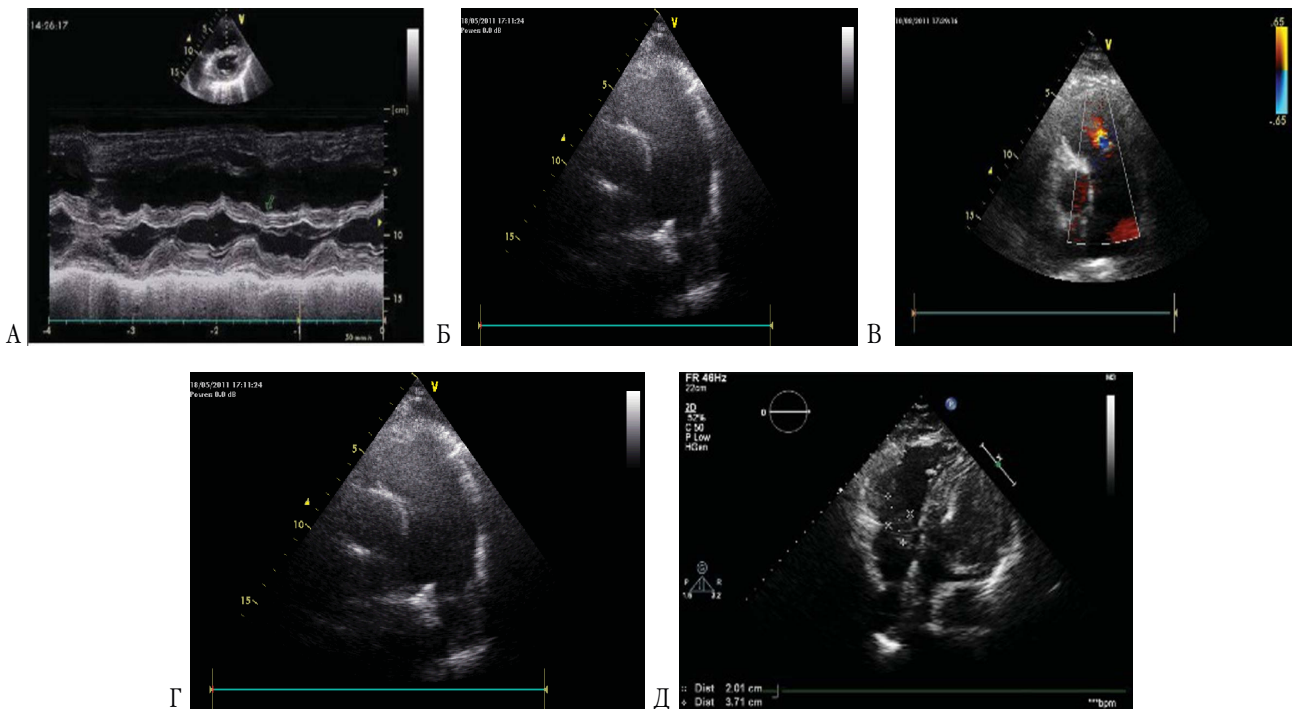


Рис. 4. Основные ультразвуковые признаки ТЭЛА. А — парадоксальное движение межжелудочковой перегородки; Б — дилатация легочной артерии; В — легочная регургитация; Г — уменьшение времени акселерации легочного кровотока; Д — тромб в полости ПЖ

*Из парастернального доступа:*

- дилатация ПЖ, уменьшение размеров и объемов ЛЖ;
- в М-режиме — парадоксальный характер движения межжелудочковой перегородки (МЖП) при высокой легочной гипертензии (рис. 4А).

*Короткая ось:*

- расширенная легочная артерия (рис. 4Б);
- возможны тромбоэмболы в стволе и ветвях легочной артерии;
- при цветном доплеровском картировании (ЦДК) — окрашивание легочной артерии неравномерное;
- при дилатации кольца клапана легочной артерии патологическая легочная регургитация (рис. 4В);
- РВ-доплер — изменяется форма потока крови в выносящем тракте ПЖ;
- более быстрое формирование пика линейной скорости, уменьшение времени ускорения (АТ) и смещение пика скорости потока в первую половину систолы. Время выброса (ЕТ) крови из ПЖ в легочную артерию возрастает. На склоне замедления потока (DT) образуется инцизура: чем она глубже, тем выше степень легочной гипертензии (рис. 4Г).

*4-камерная позиция:*

- тромб в полости ПЖ (рис. 4Д);
- дилатация ПЖ иПП;
- сниженная сократительная способность миокарда ПЖ;
- FАС (ФИП) <35%, TAPSE (амплитуда движения кольца трикуспидального клапана) <1,6 см;
- положительный признак McConnell — гипокинез базальных и средних сегментов свободной стенки ПЖ в сочетании с гиперкинезом апикального отдела;
- патологическая трикуспидальная регургитация;

- СВ-доплер — повышение расчетного давления в легочной артерии.

*Субкостальный доступ:*

- дилатация НПВ;
- неполное коллабирование НПВ на вдохе.

*Алгоритм ультразвуковой диагностики острого аортального синдрома (расщепляющаяся аневризма аорты).*

*Клиническое состояние:* острое расслоение стенки аорты (рис. 5) [3, 12].

*Клинические признаки:*

- жесточайшая боль в груди (тип расслоения А — проксимальный, по классификации Stanford);
- боли в спине, животе (тип В — дистальный);
- миграция боли (при распространении расслоения);
- сердечная недостаточность и кардиогенный шок (при острой аортальной регургитации);
- дыхательная недостаточность (сдавление легочной артерии, тампонада сердца, плеврит);
- неврологические проявления (острая параплегия, нарушения сознания);
- почечная недостаточность (вследствие нарушения перфузии органов брюшной полости).

Механизмы развития расслоения аорты: надрыв внутренней оболочки аорты с последующей ее отслойкой приводит к образованию ложного просвета в пределах меди [3, 12].

*Основные ультразвуковые признаки расслоения аорты:*

1. Дополнительная линейная эхоструктура, флотирующая в просвете аорты (В- и М-режимы).
2. Определение в просвете аорты двух каналов: истинного и ложного (возможно определение тромбирования



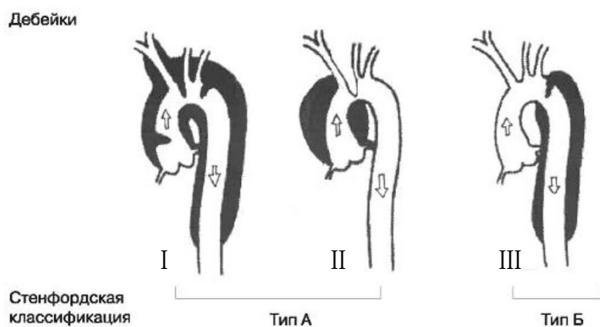


Рис. 5. Варианты расслоения аорты по Де Бейки (Стэнфорд). **Тип I** — поражение восходящей и нисходящей аорты (Стэнфорд А); **тип II** — поражение восходящей аорты (Стэнфорд А); **тип III** — поражение только нисходящей аорты, ниже отхождения левой подключичной артерии (Стэнфорд Б)

или эффекта спонтанного контрастирования ложного канала).

3. Выявление сообщений между каналами (фенестрационные отверстия) В- и М-режимы, ЦДК.

4. Отсутствие смыкания створок аортального клапана в диастолу, наличие аортальной регургитации различной степени (В-режим, ЦДК, CW-доплер).

*Дополнительные ультразвуковые признаки:*

1. Расширение аорты (В- и М-режимы).
2. Гипертрофия миокарда ЛЖ (В- и М-режимы).
3. Жидкость в полости перикарда, плевральной полости (В- и М-режимы).
4. Наличие тромбов («ленточных») в полости перикарда — геморрагический характер жидкости.
5. Признаки тампонады сердца: дилатация полых вен, отсутствие их реакции на вдох; зависимость скорости кровотока на клапанах от акта дыхания более 30%; коллабирование правых отделов сердца (В- и М-режимы, CW-, PW-доплер).

6. Нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ (В-режим); возможна визуализация устьев коронарных артерий при распространении расслоения на коронарные артерии (В-режим).

7. Оценка морфологии аортального клапана (двустворчатый аортальный клапан), В-режим.

На рисунке 6 представлены основные ультразвуковые признаки расслоения аорты.

*Алгоритм ультразвуковой диагностики острой митральной недостаточности (ОМН).*

*Основные клинические проявления:*

1. Отек легких, кардиогенный шок (внезапно возникшая ОМН).
2. Появление грубого систолического шума на верхушке с проведением в аксиллярную область.

*Основные механизмы развития ОМН:*

- отрыв (надрыв) хорд МК при пролапсе МК на фоне дегенеративных изменений створок;
- инфекционный эндокардит (ИЭ);
- острый инфаркт миокарда (ОИМ).

Основные ультразвуковые признаки ОМН [1, 3, 5]:

- В-режим:
  - «молотящая» (надорванная) створка (створки): пролабирование в систолу в ЛП и прогиб в диастолу в ЛЖ (парастернальная, апикальная позиции ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ);
  - признаки разрыва (надрыва) папиллярной мышцы;
  - размеры камер (ЛЖ, ЛП) часто не увеличены;
  - сократимость миокарда ЛЖ часто повышена.

Другие признаки:

- М-режим: пролабирование створок МК; крупно-волновая осцилляция (флотация) в диастолу створок МК; дополнительные эхосигналы в ЛП; множественные сигналы от пораженной створки; гиперкинез стенок ЛЖ;
- диагностика сопутствующей патологии: вегетации при ИЭ; оценка локальной и глобальной сократимости при ОИМ.

*Доплерографические признаки митральной регургитации (ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ)*

*Режим ЦДК:*

Vena contracta (VC), см (легкая <0,3; тяжелая >0,7), оптимальное измерение в парастернальной по длинной оси ЛЖ, учитывается максимальное значение, показано использование функции Zoom.

PISA радиус, мм (легкая степень — отсутствует; тяжелая >10), предел aliasing составляет 40 см/с: при апикальной позиции базовая линия цвета смещается вниз в направлении струи регургитации; при ЧПЭхоКГ базовая линия смещается вверх в направлении струи регургитации.

ERO (эффетивная площадь отверстия регургитации), см<sup>2</sup> (легкая <0,2; тяжелая >0,4).

Струи/Slп% (легкая <20%; тяжелая >45–50%).



Рис. 6. Эхокардиографические признаки расслоения аорты. А — диссекция интимы аорты (позиция по длинной оси ЛЖ); Б — тромбированный ложный канал; В — выраженная аортальная регургитация

Кровоток в легочных венах (легкая — нормальный; тяжелая — реверс в s). Контрольный объем устанавливается на 1 см глубже устья легочной вены в 4-камерном срезе в правой нижней легочной вене.

*Режим CW-доплера:*

- Плотность потока: легкая — неплотный; тяжелая — плотный.

- Расчет систолического давления в легочной артерии (по трикуспидальной регургитации).

*Режим PW-доплера:*

- Соотношение пиков E и A (при тяжелой митральной регургитации — MR — пик E всегда больше или равен пику A).

Ультразвуковые признаки ОМН представлены на рисунке 7.

*Алгоритм ультразвуковой диагностики дисфункции искусственного клапана сердца в атриовентрикулярной позиции*

Алгоритм ультразвуковой диагностики острой обструкции протеза в атриовентрикулярной позиции.

*Клиническое состояние:* остро возникшая обструкция протеза.

*Клинические проявления:* отек легких, кардиогенный шок.

*Механизмы развития:* тромбоз, паннус + вторичный тромбоз.

*Основные ультразвуковые признаки*

*M-режим:*

- снижение амплитуды движения запирающего элемента — парастернальная, апикальная позиция;
- гипозоногенность «коробочки», появление hump-симптома.

Гемодинамические показатели — доплерографические режимы (ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ):

- увеличение диастолической скорости на уровне протеза, возрастание значений пикового и среднего градиентов;

- уменьшение эффективной площади протеза (по программе постоянно-волнового доплеровского картирования);

- непостоянно регистрирующаяся струя регургитации (частичное или полное заклинивание запирающего элемента);

- повышение максимального систолического давления в легочной артерии.

*Режим цветного доплеровского картирования:* появление стенотического потока в полости желудочка.

*B-режим:*

- небольшое увеличение размеров ПП или ЛП;
- нормальная или умеренно сниженная сократительная способность миокарда желудочка; появление на предсердной и желудочковой поверхности оплетки протеза дополнительных эхосигналов — тромбы; элементы паннуса + тромбы; вегетации + тромбы (при ЧПЭхоКГ).

*Алгоритм острой недостаточности при дисфункции протеза в атриовентрикулярной позиции*

*Клиническое состояние:* остро возникшая атриовентрикулярная недостаточность.

*Основные клинические проявления:* отек легких, кардиогенный шок!

*Аускультация:* появление грубого систолического шума на верхушке. Основные механизмы развития: частичный отрыв протеза от фиброзного кольца; отрыв створки биологического протеза.

*Главные ультразвуковые признаки.*

*B-режим:*

- появление анэхогенного пространства между фиброзным кольцом и протезом;
- появление флотирующего эхосигнала в проекции створок биологического протеза;
- размеры предсердий могут немного увеличиться, желудочки чаще не увеличиваются;
- сократительная способность миокарда желудочка может быть повышена или нормальна.

*M-режим:*

- увеличение амплитуды движения протеза;
- появление дополнительных эхосигналов при отрыве створки биологического протеза.

*Режим CW-доплера:*

- увеличение скорости диастолического потока, возрастание пикового и (реже) среднего градиента при неизменной эффективной площади;

- появление струи регургитации — эксцентрической при механических протезах и/или центральной при дисфункции биологических протезов;

- расчет максимального систолического давления в легочной артерии.

*Режим ЦДК:*

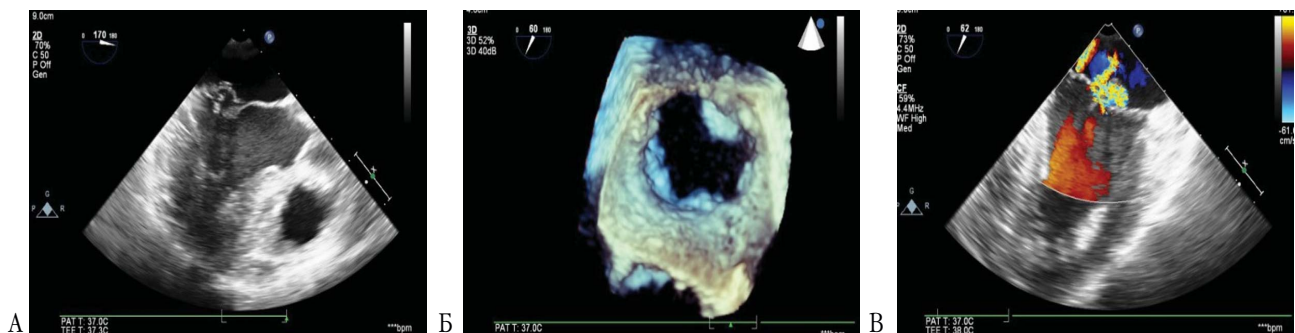


Рис. 7. Основные ультразвуковые признаки ОМН. А — отрыв задней створки МК (ЧПЭхоКГ); Б — отрыв створки, режим 3D; В — режим ЦДК

- все показатели —  $vc$  см; PISA  $M_r$  и  $tr$ ; отношение площади струи к площади предсердия —  $Sc_{стр}/Sl_{п\%}$ ; ERO соответствуют выраженной (тяжелой митральной/трикуспидальной) недостаточности.

Ультразвуковые признаки обсуждаемой патологии представлены на рисунке 8.

*Алгоритм ультразвуковой диагностики острого венозного тромбоза нижних конечностей*

*Клинические признаки:* болевой синдром, отечность конечности различной степени выраженности, цианоз кожных покровов, продолжительность острого периода до 14 дней [3, 13].

*Механизмы развития:* признаки флебита; прогрессирующее формирование тромба в зонах венозного застоя (клапаны) с развитием частичной или полной окклюзии просвета сосуда; явления реканализации различной степени выраженности.

*Основные ультразвуковые признаки*

*В-режим:*

- увеличение диаметра тромбированной вены (вен) более чем в 1,5 раза;
- снижение (полное отсутствие) свойства компрессивности стенок вен;
- изменения эхогенности просвета сосуда (зависит от стадии) — от анэхогенной до гиперэхогенной (в зависимости от давности процесса).

*Режим ЦДК:*

- при неокклюзивном тромбе сохранение частично-го просвета вены;
- при окклюзивном тромбе отсутствие кровотока в просвете сосуда;
- при проведении пробы с дистальной компрессией (в норме происходит увеличение скорости кровотока в 2 раза) отсутствие кровотока (резкое ослабление кровотока).

*Режим PW-доплера:*

- проксимальнее тромба кровотоки практически не регистрируются (резко ослаблен);
- дистальнее тромба признаки монофазного кровотока, отсутствие реакции на пробу Вальсальвы;

- локальный неокклюзивный тромб может не изменять значимо спектральные характеристики кровотока;
- развитие коллатерального кровообращения (по подкожным венам; темпы развития варьируют, часто достаточно быстро).

*Признаки флотации верхушки тромба:*

- параболическая форма верхушки; гипозоногенная или гетерогенная структура; неровный контур; высокая подвижность, указывающая на остроту процесса;
- большой риск развития тромбоэмболических осложнений; определяющаяся протяженность флотирующего фрагмента тромба; локализация; морфологические особенности;
- при выявлении признаков флотации верхушки тромба показан строгий постельный режим, патогенетическое лечение, показания к хирургическому вмешательству (установка кава-фильтра в нижнюю полую вену).

*Дифференциальная диагностика при отеком синдроме нижней конечности (необходимо исключить основные патологические состояния):*

1. Проявления хронической сердечной недостаточности.
2. Проявления хронической венозной недостаточности, несостоятельность клапанного аппарата вен.
3. Заболевания костно-суставного аппарата различной локализации.
4. Лимфостаз различной этиологии.
5. Повреждение окружающих органов и тканей с формированием межмышечной гематомы.
6. Послеоперационные осложнения с формированием псевдоаневризмы (основной признак пульсирующей аневризмы — высокоскоростной поток в зоне формирования аневризмы).
7. Киста Бейкера с прорывом в межфасциальное пространство в области голени.
8. Онкологическое заболевание.

На рисунке 9 представлены ультразвуковые признаки обсуждаемой патологии.

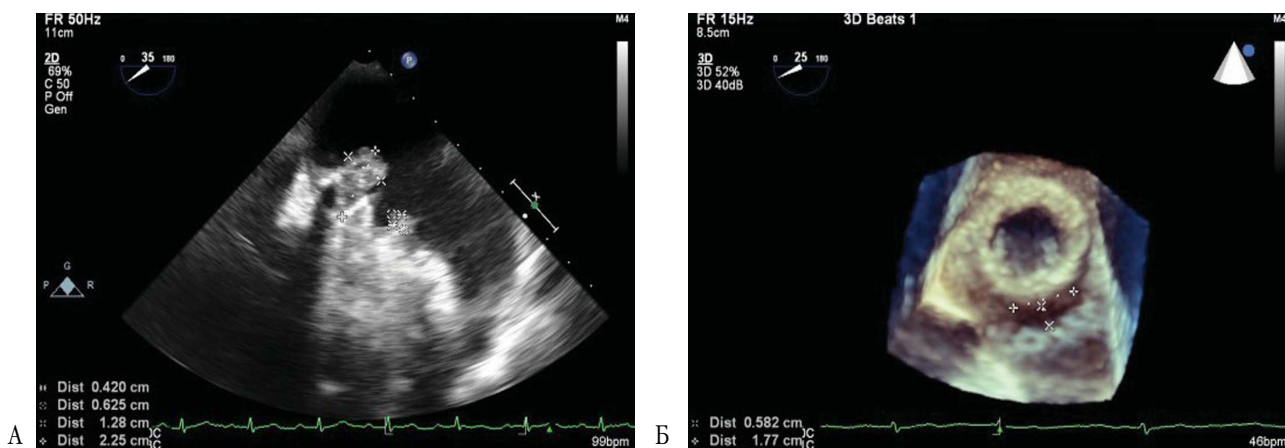
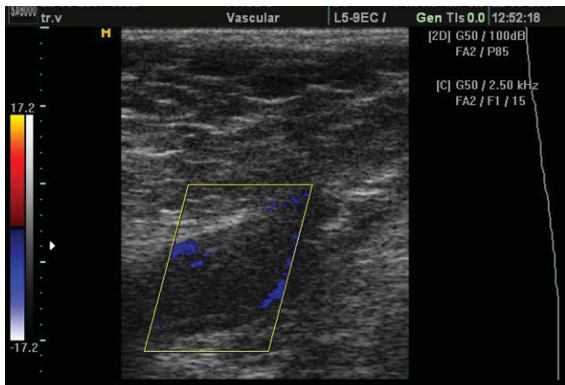
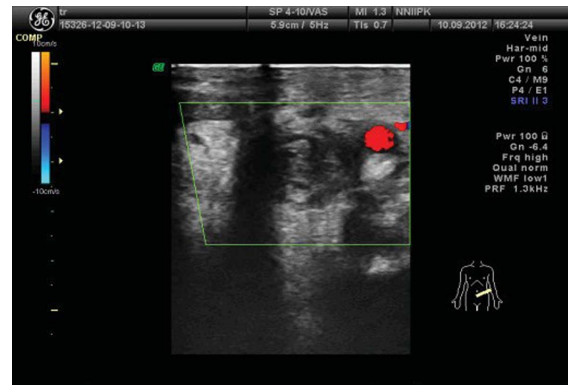


Рис. 8. Признаки дисфункции протеза. А — тромбоз протеза МК (ЧПЭхоКГ); Б — фистула протеза МК (ЧПЭхоКГ, режим 3D)

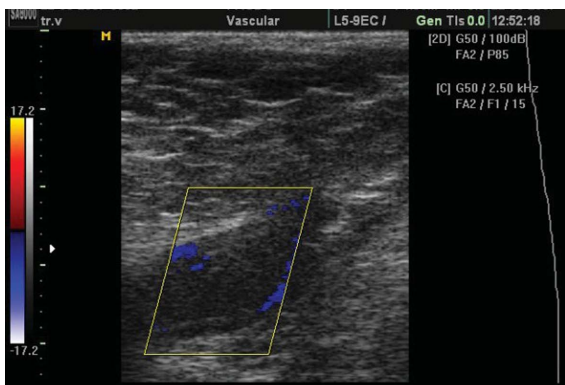




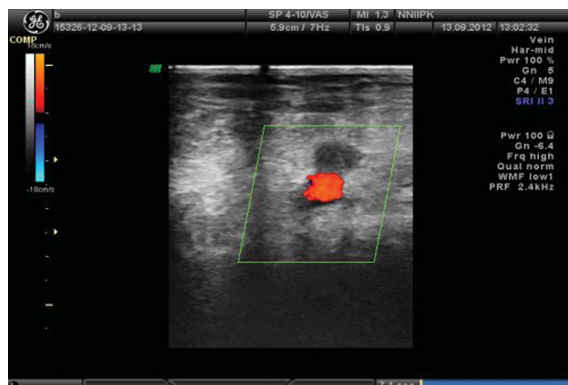
Острый тромбоз бедренной вены



Увеличение диаметра тромбированной вены



Неокклюзивный тромб



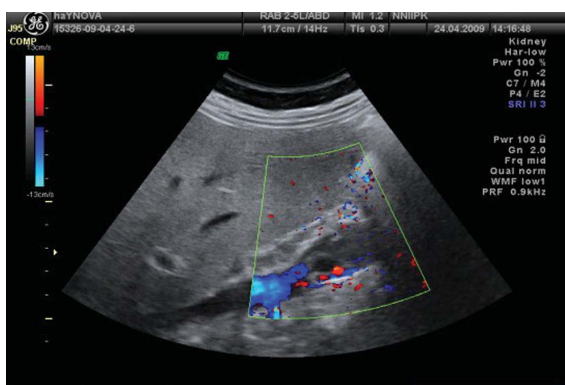
Тромбоз подколенной вены (пристеночный кровоток)



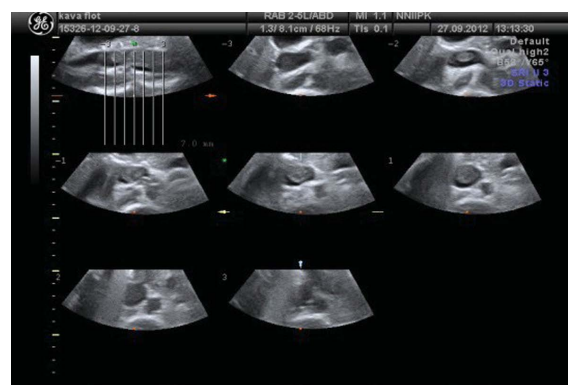
Флотация верхушки тромба



Окклюзивный тромб



Неокклюзивный тромб кава-фильтра



Флотирующий тромб кава-фильтра

Рис. 9. Ультразвуковые признаки острого венозного тромбоза нижних конечностей



## Заключение

Эхокардиография является основным неинвазивным методом диагностики ОССС, позволяющим быстро установить точный диагноз в ургентной ситуации. Этому способствует применение диагностических алгоритмов. Необходима специальная подготовка как врачей УЗД, так и врачей других специальностей (анестезиологов-реаниматологов, врачей скорой помощи, кардиологов и др.) в оценке морфологии, функции и гемодинамики в стрессовой ситуации. Возможность повторных исследований делает ультразвуковые методы незаменимыми в палате интенсивной терапии для динамического наблюдения и контроля лечения.

## Литература

- Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic A. N., Dulgheru R, Flachskampf F. A., Hassager C., Pasquet A., Gargani L., Galderisi M., Cardim N., Haugaa K. H., Ancion A., Zamorano J. L., Donal E., Bueno H., Habib G. The use of echocardiography in acutecardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015; 16: 119–146. DOI: 10.1093/ehjci/jeu210.
- Seif D., Perera P., Mailhot T., Riley D., Mandavia D. Bedside Ultrasound in Resuscitation and the Rapid Ultrasound in Shock Protocol. *Critical Care Research and Practice*. 2012; 3: 503254. DOI: 10.1155/2012/503254.
- Acute Cardiovascular Care Association Clinical Decision-Making Toolkit. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 1497–1503. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu183. www.escardio.org/ACCA
- Jensen M. B., Sloth E., Larsen K. M., Schmidt M. B. Transthoracic echocardiography for cardiopulmonary monitoring in intensive care. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2004 Sep; 21(9): 700–707.
- Tubaro M., Danchin N., Filippatos G., Goldstein P., Vranckx P., Zahger D. The ESC Textbook of Acute and Intensive Cardiac Care New York, USA: Oxford University Press; 2011: 848.
- Neskovic A. N., Hagendorff A., Lancellotti P., Guarracino F., Varga A., Cosyns B., Badano L. P. Emergency echocardiography: The European Association of Cardiovascular Imaging recommendations. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2013; 14(1): 1–11. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes193>
- Garbi M., McDonagh T., Cosyns B., Bucciarelli-Ducci C., Edvardsen T., Kitsiou A., Nieman K., Lancellotti P. On behalf of the EACVI Imaging Task Force. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015; 16: 147–153. DOI: 10.1093/ehjci/jeu299.
- Lancellotti P., Pibarot P., Chambers J., Edvardsen T., Delgado V., Dulgheru R., Pepi M., Cosyn B., Dweck M. R., Garbi M., Magne J., Nieman K., Rosenhek R., Bernard A., Lowenstein J., Vieira M. L. C., Rabischoffsky A., Vyhmeiste R. H., Zhou X., Zhang Y., Zamorano J.-L., Habib G. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2016; 17: 589–590. DOI: 10.1093/ehjci/jew025.
- Thygesen K., Joseph S., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., Whitt H. D. and Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC) / American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) / World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2018; 00: 1–33. EXPERT CONSENSUS DOCUMENT. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
- Konstantinides S., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galie N., Gibbs J. S. R., Huisman M., Humbert M., Kucher N., Lang I., Lankeit M., Lekakis J., Maack C., Mayer E., Meneveau N., Perrier A., Pruszczyk P., Rasmussen L. H., Schindler T. H., Svitol P., Noordegraaf A. V., Zamorano J. L., Zompatori M. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 3033–3080. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- Матвеева Н. В., Нарциссова Г. П., Карпенко А. А., Чернявский А. М. Оценка ремоделирования полостей сердца у пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии методом трансторакальной эхокардиографии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2013; 17(1): 11–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2013-1-11-14>.
- Гордеев М. Л., Успенский В. Е., Баканов А. Ю., Волков В. В., Ибрагимов А. Н., Щербинин Т. С., Иртыга О. Б., Наймушин А. В. Реконструктивные вмешательства на дуге аорты при хирургическом лечении аневризм и расслоений восходящего отдела аорты. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016; 20(4): 45–57.
- Куликов В. П. Основы ультразвукового исследования сосудов. М.: Видар-М; 2015: 392. ISBN 978-5-88429-215-4.

## References

- Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic A. N., Dulgheru R, Flachskampf F. A., Hassager C., Pasquet A., Gargani L., Galderisi M., Cardim N., Haugaa K. H., Ancion A., Zamorano J. L., Donal E., Bueno H., Habib G. The use of echocardiography in acutecardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015; 16: 119–146. DOI: 10.1093/ehjci/jeu210.
- Seif D., Perera P., Mailhot T., Riley D., Mandavia D. Bedside Ultrasound in Resuscitation and the Rapid Ultrasound in Shock Protocol. *Critical Care Research and Practice*. 2012; 3: 503254. DOI: 10.1155/2012/503254.
- Acute Cardiovascular Care Association Clinical Decision-Making Toolkit. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 1497–1503. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu183. www.escardio.org/ACCA
- Jensen M. B., Sloth E., Larsen K. M., Schmidt M. B. Transthoracic echocardiography for cardiopulmonary monitoring in intensive care. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2004 Sep; 21(9): 700–707.
- Tubaro M., Danchin N., Filippatos G., Goldstein P., Vranckx P., Zahger D. The ESC Textbook of Acute and Intensive Cardiac Care New York, USA: Oxford University Press; 2011: 848.
- Neskovic A. N., Hagendorff A., Lancellotti P., Guarracino F., Varga A., Cosyns B., Badano L. P. Emergency echocardiography: The European Association of Cardiovascular Imaging recommendations. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2013; 14(1): 1–11. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes193>
- Garbi M., McDonagh T., Cosyns B., Bucciarelli-Ducci C., Edvardsen T., Kitsiou A., Nieman K., Lancellotti P. On behalf of the EACVI Imaging Task Force. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015; 16: 147–153. DOI: 10.1093/ehjci/jeu299.
- Lancellotti P., Pibarot P., Chambers J., Edvardsen T., Delgado V., Dulgheru R., Pepi M., Cosyn B., Dweck M. R., Garbi M., Magne J., Nieman K., Rosenhek R., Bernard A., Lowenstein J., Vieira M. L. C., Rabischoffsky A., Vyhmeiste R. H., Zhou X., Zhang Y., Zamorano J.-L., Habib G. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2016; 17: 589–590. DOI: 10.1093/ehjci/jew025.
- Thygesen K., Joseph S., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., Whitt H. D. and Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC) / American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) / World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2018; 00: 1–33. EXPERT CONSENSUS DOCUMENT. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.

- of the Joint European Society of Cardiology (ESC) / American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) / World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2018; 00: 1–33. EXPERT CONSENSUS DOCUMENT. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
10. Konstantinides S., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galie N., Gibbs J. S. R., Huisman M., Humbert M., Kucher N., Lang I., Lankeit M., Lekakis J., Maack C., Mayer E., Meneveau N., Perrier A., Pruszczyk P., Rasmussen L. H., Schindler T. H., Svitil P., Noordegraaf A. V., Zamorano J. L., Zompatori M. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 3033–3080. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
  11. Matveeva N. V., Nartsissova G. P., Karpenko A. A., Chernyavsky A. M. Assessment of cardiac cavity remodeling in patients with acute pulmonary embolism by transthoracic echocardiography. *Patologiya krovoobrasbheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2013; 17(1): 11–14 (In Russ).
  12. Gordeev M. L., Uspensky V. E., Bakanov A. YU., Volkov V. V., Ibragimov A. N., Shherbinin T. S., Irtyuga O. B., Najmushin A. V. Reconstructive intervention at the arch of the aorta in the surgical treatment of aneurysms and ascending aorta bundles dissection. *Patologiya krovoobrasbheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2016; 20(4): 45–57 (In Russ).
  13. Kulikov V. P. Basics of vascular ultrasound. Moscow: Vidar-M; 2015: 392. ISBN 978-5-88429- 215-4 (In Russ).

Поступила 27.11.2018

Received November 27.2018

### Информация о вкладе авторов

- Нарциссова Г. П. — концепция, дизайн исследования, написание текста, оформление, утверждение окончательной версии статьи, подготовка статьи к печати.
- Волкова И. И. — концепция, дизайн, оформление, редактирование.
- Зорина И. Г. — написание текста и оформление раздела статьи.
- Малахова О. Ю. — написание текста и оформление раздела статьи.
- Прохорова Д. С. — написание текста и оформление раздела статьи.
- Жолобова Н. В. — написание текста и оформление раздела статьи.
- Латорцева Т. А. — написание текста и оформление раздела статьи.

### Сведения об авторах

**Нарциссова Галина Петровна\***, д-р мед. наук, врач функциональной диагностики Консультативно-диагностического центра № 1, ведущий научный сотрудник группы функциональной и ультразвуковой диагностики Центра новых технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
E-mail: galinar3@yandex.ru.

**Волкова Ирина Ивановна**, канд. мед. наук, врач функциональной диагностики Консультативно-диагностического центра № 2, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
E-mail: i\_volkova@meshalkin.ru.

**Зорина Ирина Геннадьевна**, врач функциональной диагностики Консультативно-диагностического центра № 1, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
E-mail: i\_zorina@meshalkin.ru.

**Малахова Оксана Юрьевна**, канд. мед. наук, врач функциональной диагностики Консультативно-диагностического центра № 1, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
E-mail: o\_malakhova@meshalkin.ru.

**Прохорова Дарья Станиславовна**, канд. мед. наук, врач функциональной диагностики Консультативно-диагностического центра № 1, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
E-mail: d\_prokhorova@meshalkin.ru.

**Жолобова Наталья Владимировна**, канд. мед. наук, врач функциональной диагностики Консультативно-диагностического центра № 1, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
E-mail: zholobova\_n@meshalkin.ru.

**Латорцева Татьяна Алексеевна**, врач ультразвуковой диагностики Консультативно-диагностического центра № 2, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
E-mail: latortseva\_t@meshalkin.ru.

### Information about the authors

**Galina P. Nartsissova\***, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Functional Diagnostics Physician, Consultative-Diagnostic Center No. 1, Leading Research Worker, Group of Functional and Ultrasonic Diagnostics of the Center of New Technologies, National Medical Research Center n. a. E. N. Meshalkin.  
E-mail: galinar3@yandex.ru.

**Irina I. Volkova**, M.D., Cand. Sci. (Med.), Functional Diagnostics Physician, Consultative-Diagnostic Center No. 2, National Medical Research Center n. a. E. N. Meshalkin.  
E-mail: i\_volkova@meshalkin.ru.

**Irina G. Zorina**, M.D., Functional Diagnostics Physician, Consultative-Diagnostic Center No. 1, National Medical Research Center n. a. E. N. Meshalkin.  
E-mail: i\_zorina@meshalkin.ru.

**Oksana Yu. Malakhova**, M.D., Cand. Sci. (Med.), Functional Diagnostics Physician, Consultative-Diagnostic Center No. 1, National Medical Research Center n. a. E. N. Meshalkin.  
E-mail: o\_malakhova@meshalkin.ru.

**Daria S. Prokhorova**, M.D., Cand. Sci. (Med.), Functional diagnostics physician, consultative-Diagnostic Center No.1, National Medical Research Center n. a. E. N. Meshalkin.  
E-mail: d\_prokhorova@meshalkin.ru.

**Natalia V. Zholobova**, M.D., Cand. Sci. (Med.), Functional Diagnostics Physician, Consultative-Diagnostic Center No. 1, National Medical Research Center n. a. E. N. Meshalkin.  
E-mail: zholobova\_n@meshalkin.ru.

**Tatiana A. Latortseva**, M.D., Functional Diagnostics Physician, Consultative-Diagnostic Center No. 1, National Medical Research Center n. a. E. N. Meshalkin.  
E-mail: latortseva\_t@meshalkin.ru.



## АНАЛИЗ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ СРАВНЕНИИ ТОТАЛЬНОГО РЕГИСТРА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ПО КРАСНОДАРСКОМУ КРАЮ С ЗАРУБЕЖНЫМИ РЕГИСТРАМИ

С. В. Кручинова<sup>1, 2\*</sup>, Е. Д. Космачева<sup>1, 2</sup>, С. А. Рафф<sup>1</sup>, В. А. Порханов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского  
Министерства здравоохранения Краснодарского края,  
350068, Российская Федерация, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

<sup>2</sup> Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
350063, Российская Федерация, Краснодар, ул. М. Седина, 4

В обзоре представлен сравнительный анализ данных пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, полученный на основании данных тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю, в сравнении с зарубежными регистрами.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, регистры, регистр острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Для цитирования:** Кручинова С. В., Космачева Е. Д., Рафф С. А., Порханов В. А. Анализ данных пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий при сравнении тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю с зарубежными регистрами. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 38–43. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-38-43>

## ANALYSIS OF DATA FROM MINOCA PATIENTS BASED ON COMPARISON OF TOTAL REGISTER OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN THE KRASNODAR REGION WITH FOREIGN REGISTERS

S. V. Kruchinova<sup>1, 2\*</sup>, E. D. Kosmacheva<sup>1, 2</sup>, S. A. Raff<sup>1</sup>, V. A. Porkhanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institution — Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. prof. S. V. Ochapovsky,  
167, May 1 str., Krasnodar, 350068, Russian Federation

<sup>2</sup> Kuban State Medical University,  
4, M. Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation

The review presents a comparative analysis of data from patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. Data were obtained from the total register of acute coronary syndrome in the Krasnodar Krai and were compared with data of foreign registers.

**Keywords:** myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, registers, total register of acute coronary syndrome in the Krasnodar Krai

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Kruchinova S. V., Kosmacheva E. D., Raff S. A., Porkhanov V. A. Analysis of Data from Minoca Patients Based on Comparison of Total Register of Acute Coronary Syndrome in the Krasnodar Region with Foreign Registers. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 38–43. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-38-43>



## Введение

По-прежнему основной причиной заболеваемости и смертности населения является сердечно-сосудистая патология, от которой ежегодно умирает более 17,5 млн человек во всем мире и около 2 млн человек в странах Европейского региона.

Регистры острого коронарного синдрома (ОКС) являются общепризнанными и практически обязательными компонентами процесса совершенствования лечебной, профилактической и реабилитационной помощи населению [1–3].

В рамках года борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями на территории Краснодарского края (КК) в соответствии с приказом МЗ КК № 6577 от 13.11.2015 начато ведение тотального регистра ОКС.

Причиной инфаркта миокарда (ИМ) до последнего времени считалось фактически одно патофизиологическое явление — тромбоз коронарного сосуда вследствие повреждения атеросклеротической бляшки и резкого снижения коронарного кровотока с последующим некрозом в бассейне скомпрометированной коронарной артерии (КА) [4, 5]. Одними из главных в эволюции этого понимания были исследования, основанные на данных ангиографии, проведенные DeWood и другими [6, 7]. Исследования показали, что у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМспST) имелось окклюзивное поражение инфаркт-связанной КА в 90% случаев при условии, что ангиография была проведена в течение 4 ч после начала ангинозного приступа. Напротив, у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST), только 26% имели окклюзивное поражение инфаркт-связанной КА, когда ангиография выполнялась в течение 24 ч после начала симптомов [8–11]. У 90% пациентов с острым инфарктом (ОИМ) наблюдались ангиографические данные, свидетельствующие о наличии обструктивной болезни КА [10–12]. Хотя исследования DeWood подчеркивают серьезность обструктивной ишемической болезни сердца (ИБС) при ОИМ, необходимо отметить, что 10% не имели обструктивного поражения КА при ангиографии [12–14].

В последнее время раскрыты и подробно изучены иные механизмы патогенеза ИМ, в которых раскрывается участие вазоспастического компонента, эндотелиальной дисфункции и системного воспаления. Диагноз ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий (ИМБОКА) основывается на использовании следующих критериев.

### 1. Характеристика ИМ:

а) диагностически значимое повышение сердечных биомаркеров (сердечный тропонин);

б) клинико-инструментальные критерии: симптомы ишемии; новые изменения по данным электрокардиограммы; визуальное доказательство новой потери жизнеспособного миокарда или нового сегментарного нарушения движения стенок левого желудочка; интракоронарный тромб, проявляющийся при ангиографии или при аутопсии.

2. Необструктивное поражение КА при ангиографии, то есть стеноз КАК  $\leq 50\%$  в любой инфаркт-связанной артерии [15, 16].

Целью работы является проведение анализа данных пациентов с ИМБОКА, полученных при сравнении тотального регистра ОКС по Краснодарскому краю (КРОКС) и зарубежных регистров.

## Материал и методы

Путем использования сетевой программы Pagus создана база, где участники регистра — врачи стационаров, создают регистрационную карту, в которую вносится информация о каждом пациенте с направительным диагнозом ОКС. Участие пациента в регистре никак не влияет на ведение его в стационаре и подходы к лечению. В данной работе проведен сравнительный анализ пациентов, соответствующих критериям ИМБОКА, включенных в регистр КРОКС, Канадский, Шведский и Корейский регистры.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета программ IBM® SPSS® Statistics 21.07. Для качественных переменных применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона; если число случаев в одной из сравниваемых групп было меньше пяти, использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

С ноября 2016 по ноябрь 2017 г. в регистр КРОКС были включены 4639 пациентов с верифицированным ИМ — 2333 мужчины (50,8%) и 2306 женщин (49,2%).

Критериям ИМБОКА соответствовали 186 человек (4,1%), в том числе 72 мужчин (38,7%) и 114 женщин (72,3%). Средний возраст пациентов составил  $54,2 \pm 4,03$  года; среди мужчин —  $56,3 \pm 5,35$  года, среди женщин —  $52,1 \pm 5,35$  года.

В Канадский регистр за период с 2013 до 2016 г. было включено 320 пациентов (5,2% от общего числа пациентов с ИМ), соответствовавших критериям ИМБОКА, в Шведский регистр за период с 2008 по 2016 г. включено 9136 (11%), а в продолжающийся Корейский регистр на данный момент включено 700 пациентов, что составляет 3,4%.

Сравнительная характеристика демографических показателей пациентов с ИМБОКА в регистре КРОКС с зарубежными регистрами представлена в таблице 1.

Из данной таблицы видно, что регистр КРОКС по Краснодарскому краю по количеству включенных пациентов с ИМБОКА уступает зарубежным регистрам, стоит отметить разную продолжительность времени ведения регистров. Средний возраст больных во всех регистрах существенно не различался — минимальный средний возраст оказался в Шведском регистре — 53,7 года, максимальный в Корейском регистре — 59,4 лет, в КРОКС — 54,2 года.

В группе ИМБОКА во всех сравниваемых регистрах преобладали женщины. Среди мужчин в Канадском и Корейском регистрах преобладали Q-негативные ИМ ( $p = 0,0028$ ), тогда как в регистре КРОКС и Шведском регистре среди мужчин значимо чаще встречался



Таблица 1

## Сравнительная характеристика демографических показателей среди пациентов с ИМБОКА

Показатели	КРОКС (n=186)	Канадский регистр (n=320)	Шведский регистр (n=9136)	Корейский регистр (n=700)
Средний возраст, ИМБОКА, лет	54,2	55,8	53,7	59,4
Доля мужчин, %	38,7	44,5	35,8	40,2
Доля мужчин среди пациентов с Q-позитивным / Q-негативным поражением при ИМБОКА, %	41/31	18/26	28/8	19/21
Доля женщин среди пациентов с Q-позитивным / Q-негативным поражением при ИМБОКА, %	16/45	36/20	25/39	44/12

Таблица 2

## Сравнение основных анамнестических показателей и факторов риска среди пациентов с ИМБОКА

Признаки, %	КРОКС (n=186)	Канадский регистр (n=320)	Шведский регистр (n=9136)	Корейский регистр (n=700)
ИМ в прошлом	8,6	11,2	9,3	19,7
Стенокардия в последние 3 месяца	18,8	38,1	20,0	42,3
ХСН	19,4	11,0	6,2	18,9
НМК	4,9	1,3	5,6	6,2
АГ	88,5	74,8	77,4	89,2
ГХС	29,7	23,6	34,0	44,7
Курение	58,5	51,7	54,8	60,2
СД	29,4	21,3	29,0	27,4

Примечание: ГХС — гиперхолестеринемия, АГ — артериальная гипертензия, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Q-позитивный ИМ ( $p < 0,001$ ). Среди женщин в Канадском и Корейском регистрах чаще встречалось Q-позитивное поражение ( $p = 0,0053$ ), тогда как в регистре КРОКС и в Шведском регистре преобладало Q-негативное поражение.

Сравнение основных анамнестических данных и факторов риска представлено в таблице 2 среди пациентов с ИМБОКА.

В регистре КРОКС выявлено более частое наличие ХСН, чем в Канадском ( $p = 0,0042$ ) и Шведском ( $p = 0,0053$ ) регистрах. Перенесенный ИМ чаще выявлен в Корейском регистре, чем в КРОКС ( $p < 0,05$ ). Клиника стенокардии до ОКС наблюдалась чаще у пациентов Корейского регистра, чем Шведского ( $p = 0,0004$ ) и КРОКС ( $p = 0,0007$ ). Инсульт в анамнезе встречался чаще в регистре КРОКС, чем в Канадском регистре ( $p = 0,0028$ ), значимого различия с данными других регистров не выявлено.

Преобладание у мужчин Q-позитивного поражения наряду с совокупностью таких факторов, как ХСН, АГ, сахарный диабет (СД), курение, вероятно, связано с микрососудистой формой поражения коронарного русла и нарушением эндотелиальной функции сосудов обменного звена, которые привели к некрозу кардиомиоцитов.

При объединенном анализе демографических и анамнестических данных в нашем регистре выявлена

группа женщин, находящихся в постменопаузальном периоде, который характеризуется повышением выработки катехоламинов. В регистре КРОКС большинство женщин (82%) отмечали выраженное эмоциональное напряжение перед развитием ИМ, и, как следствие этого, произошло дополнительное резкое повышение катехоламинов, которые, вероятно, оказали непосредственно повреждающее действие на миокард и вызвали спазм КА. Подтверждением данного патогенеза является отсутствие стенокардии и ИМ в анамнезе у данной группы женщин.

Сравнительная характеристика частоты возникновения неблагоприятных событий за время госпитализации у пациентов с ИМБОКА представлена в таблице 3.

Обращает на себя внимание, что летальность при ИМБОКА в регистре КРОКС значимо ниже, чем в Канадском ( $p < 0,05$ ) и в Корейском регистрах ( $p = 0,0024$ ), и сопоставима с данными Шведского регистра. Вероятно, это связано с тем, что интервал «боль — госпитализация» по данным регистра КРОКС составил 290 мин, что ниже данного показателя в Канадском и Корейском регистрах, где интервалы составили 395 и 430 мин соответственно, и сопоставимо с данными Шведского регистра — 280 мин.

На сегодня патогенез ИМБОКА не изучен. В таблице 4 представлены выявленные причины ИМБОКА в сравниваемых регистрах.

Таблица 3

## Сравнительная характеристика летальности

Признаки, %	КРОКС (n=186)	Канадский регистр (n=320)	Шведский регистр (n=9136)	Корейский регистр (n=700)
Летальный исход	2,7	4,5	2,9	5,4
Механические повреждения миокарда:				
- разрыв свободной стенки	0,6	0,8	1,8	1
- острая митральная регургитация	-	-	-	0,8
Новый ИМ	1,4	2,2	2,3	4,3
Мозговой инсульт	0,7	1,1	1,5	2,8

Таблица 4

## Причина ИМБОКА (помимо классического тромбоза КА)

Причины	КРОКС (n=186)	Канадский регистр (n=320)	Шведский регистр (n=9136)	Корейский регистр (n=700)
Спонтанная диссекция КА	3,2%	Нет данных	2,3%	Нет данных
Синдром Такоцубо	5,9%	4,2%	5,2%	Нет данных
Аномалии КА	5,1%	5,6%	2,3%	7,5%
Спазм КА	39%	Нет данных	37%	74%

Спонтанная коронарная диссекция обычно вызывает ОИМ ввиду формирования непроходимости просвета коронарного сосуда, однако это может не всегда проявляться при коронарной ангиографии, что приводит к диагнозу ИМБОКА [17–20]. Внутримышечная гематома КА без разрыва интимы аналогично является одной из причин возникновения ИМ без обструктивного поражения КА [19, 20].

Причина возникновения синдрома Такоцубо до конца не определена. Патологические механизмы, ответственные за развитие синдрома Такоцубо, являются сложными и могут варьировать между пациентами. Госпитальная летальность таких пациентов колеблется от 0 до 8% и в течение 1 года составляет приблизительно 1–2%. В то же время 4-летняя выживаемость не отличается от общепопуляционной в соответствии с возрастом и полом [20].

Аномалии КА могут вызвать ишемию миокарда, их распространенность колеблется от 5 до 7%. Мышечные мостики вызывают сужение КА во время систолы, что может послужить причиной ИМ. Степень сжатия КА зависит от ее расположения, толщины и длины мостика, сократительной способности сердечной мышцы.

Частота ИМ, вызванного спазмом КА, среди ИМБОКА колеблется от 3 до 95%. Среди исследуемой группы из 186 пациентов с ИМБОКА вазоспазм был подтвержден у 39% пациентов, эти данные сопоставимы с данными Шведского регистра — 37%, однако значительно чаще вазоспазм являлся причиной ИМБОКА по данным Корейского регистра — 74% ( $p < 0,001$ ) [17].

## Выводы

Пациенты с ИМБОКА выявляются как в отечественных, так и в зарубежных регистрах ОКС.

Средний возраст пациентов с ИМБОКА во всех сравниваемых регистрах существенно не различался.

В регистре КРОКС выявлено более частое наличие ХСН, чем в Канадском ( $p = 0,0042$ ) и Шведском ( $p = 0,0053$ ) регистрах. Перенесенный ИМ чаще выявлен в Корейском регистре, чем в КРОКС ( $p < 0,05$ ). Клиника стенокардии до острого коронарного события наблюдалась чаще у пациентов Корейского регистра, чем Шведского ( $p = 0,0004$ ) и КРОКС ( $p = 0,0007$ ). Инсульт в анамнезе встречался чаще в регистре КРОКС, чем в Канадском регистре ( $p = 0,0028$ ), значимого различия с данными других регистров не выявлено.

Летальность при ИМБОКА в регистре КРОКС значимо ниже, чем в Канадском ( $p < 0,05$ ) и в Корейском регистрах ( $p = 0,0024$ ), и сопоставима с данными Шведского регистра.

Среди причин ИМБОКА помимо классического тромбоза КА превалирует спазм КА.

## Заключение

ИМБОКА представляет собой гетерогенную патологию, распространенность которой составляет 1–13% всех пациентов с диагнозом ОИМ.

Идентификация исследуемой группы должна быть предельно жесткой, поскольку тактика лечения, эффективность которого будет доказана при ведении пациентов с селективной дисфункцией (например, вазоспазм),

не обязательно будет эффективной в других подгруппах (например, тромбоэмболии). В дополнение к сердечно-сосудистым конечным точкам необходимо оценить влияние ИМБОКА на состояние здоровья, например постоянные симптомы стенокардии, ухудшение качества жизни и депрессию.

Необходима адекватная информированность врачей о клинических проявлениях, последствиях ИБС при неструктурном поражении КА.

В настоящее время необходимо создание крупномасштабного межнационального регистра для определения истинной распространенности, выработки диагностических и терапевтических стратегий, а также прогностической значимости ИМБОКА.

### Литература/References

- Agewall S, Beltrame J. F., Reynolds H. R., Niessner A., Rosano G., Caforio A. L., De Caterina R., Zimarino M., Roffi M., Kjeldsen K., Atar D., Kaski J. C., Sechtem U., Tornvall P.; Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC Working Group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur. Heart J.* 2017; 38: 143–153.
- Raparelli V., Elharram M., Shimony A., Eisenberg M. J., Cheema A. N., Pilote L. Myocardial Infarction With No Obstructive Coronary Artery Disease: Angiographic and Clinical Insights in Patients With Premature Presentation. *Can. J. Cardiol.* 2018; 34: 468–476.
- Lindahl B., Baron T., Erlinge D., Hadziosmanovic N., Norden-skjöld A. M., Gard A., Jernberg T. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2017; 135: 1481–1489.
- Pasupathy S., Air T., Dreyer R. P., Tavella R., Beltrame J. F. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015; 131: 861–870.
- Emrich T., Emrich K., Abegunewardene N., Oberholzer K., Dueber C., Muenzel T., Kreitner K. F. Cardiac MR enables diagnosis in 90% of patients with acute chest pain, elevated biomarkers and unobstructed coronary arteries. *Br. J. Radiol.* 2015; 88(1049): 20150025.
- Alzuhairi K. S., Sogaard P., Ravkilde J., Azimi A., Maeng M., Jensen L. O., Torp-Pedersen C. Long-term prognosis of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction according to coronary arteries atherosclerosis extent on coronary angiography: a historical cohort study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017; 17(1): 279. DOI: 10.1186/s12872-017-0710-3.
- Montone R. A., Niccoli G., Fracassi F., Russo M., Gurgoglione F., Camma G., Lanza G. A., Crea F. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur. Heart J.* 2018; 39: 91–98.
- Hong L., Liu J., Luo S., Li J. Relation of myocardial bridge to myocardial infarction: a meta-analysis. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2014; 127: 945–950.
- Sheikh A. R., Sidharta S., Worthley M. I., Yeend R., Di Fiore D. P., Beltrame J. F. The importance of evaluating patients with MINOCA (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries). *Int. J. Cardiol.* 2015; 199: 386–388.
- Popovic B., Agrinier N., Bouchahda N., Pinelli S., Maigrat C. H., Metzendorf P. A., Selton Suty C., Juillière Y., Camenzind E. Coronary Embolism Among ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients: Mechanisms and Management. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2018; 11: e005587.
- Tornvall P., Brolin E. B., Caidahl K., Cederlund K., Collste O., Daniel M., Ekenbäck C., Jensen J., Y-Hassan S., Henareh L., Hofman-Bang C., Lyngå P., Maret E., Sarkar N., Spaak J., Sundqvist M., Sörensson P., Ugander M., Agewall S. The value of a new cardiac magnetic resonance imaging protocol in Myocardial Infarction with Non-obstructive Coronary Arteries (MINOCA) — a case-control study using historical controls from a previous study with similar inclusion criteria. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017; 17(1): 199.
- Beltrame J. F., Crea F., Kaski J. C., Ogawa H., Ong P., Sechtem U., Shimokawa H., Bairey Merz C. N.; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur. Heart J.* 2017; 38: 2565–2568.
- Hayes S. N., Kim E. S. H., Saw J., Adlam D., Arslanian-Engoren C., Economy K. E., Ganesh S. K., Gulati R., Lindsay M. E., Mieres J. H., Naderi S., Shah S., Thaler D. E., Tweet M. S., Wood M. J.; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Genomic and Precision Medicine; and Stroke Council. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 137: e523–e557.
- Smilowitz N. R., Mahajan A. M., Roe M. T., Hellkamp A. S., Chiswell K., Gulati M., Reynolds H. R. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2017; 10: e003443.
- Collste O., Sorensson P., Frick M., Agewall S., Daniel M., Henareh L., Ekenbäck C., Eurenus L., Guiron C., Jernberg T., Hofman-Bang C., Malmqvist K., Nagy E., Arheden H., Tornvall P. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm myocardial infarction with normal coronaries study. *J. Intern. Med.* 2013; 273(2): 189–196.
- Unger E. D., Dubin R. F., Deo R., Daruwalla V., Friedman J. L., Medina C., Beussink L., Freed B. H., Shah S. J. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18: 103–112.
- Shah A. S., Griffiths M., Lee K. K., McAllister D. A., Hunter A. L., Ferry A. V., Cruikshank A., Reid A., Stoddart M., Strachan F., Walker S., Collinson P. O., Apple F. S., Gray A. J., Fox K. A., Newby D. E., Mills N. L. High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women: Prospective cohort study. *BMJ.* 2015; 350: g7873.
- Thygesen K., Mair J., Giannitsis E., Mueller C., Lindahl B., Blankenberg S., Huber K., Plebani M., Biasucci L. M., Tubaro M., Collinson P., Venge P., Hasin Y., Galvani M., Koenig W., Hamm C., Alpert J. S., Katus H., Jaffe A. S., Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2252–2257.
- Di Fiore D. P., Beltrame J. F. Chest pain in patients with 'normal angiography': could it be cardiac? *Int. J. Evid. Based Healthc.* 2013; 11: 56–68. DOI: 10.1111/1744-1609.12002.
- Beltrame J. F. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J. Intern. Med.* 2013; 273: 182–185. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02591.

Поступила 03.09.2018  
Received September 03.2018



**Сведения об авторах**

**Кручинова София Владимировна\***, аспирант кафедры терапии № 1 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета; врач-кардиолог Научно-исследовательского института — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского министерства здравоохранения Краснодарского края.  
E-mail: skruchinova@mail.ru.

**Космачева Елена Дмитриевна**, д-р мед. наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части Научно-исследовательского института — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующая кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета.

**Рафф Станислав Анатольевич**, канд. мед. наук, заведующий кардиологическим отделением № 3 Научно-исследовательского института — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского министерства здравоохранения Краснодарского края.

**Порханов Владимир Алексеевич**, д-р мед. наук, академик РАН, главный врач Научно-исследовательского института — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского министерства здравоохранения Краснодарского края.

**Information about the authors**

**Sofia V. Kruchinova\***, Postgraduate Student, Department of Therapy No. 1, Kuban State Medical University; Cardiologist, Scientific Research Institution — Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. prof. S. V. Ochapovsky.  
E-mail: skruchinova@mail.ru.

**Elena D. Kosmacheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician, Scientific Research Institution — Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. prof. S. V. Ochapovsky, Chief of the Department of Therapy No. 1, Kuban State Medical University.

**Stanislav A. Raff**, Cand. Sci (Med.), Head of the Cardiology Department No. 3, Scientific Research Institution — Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. prof. S. V. Ochapovsky.

**Vladimir A. Porkhanov**, Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Physician, Scientific Research Institution — Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. prof. S. V. Ochapovsky.

## РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЭТАПАХ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р. Ю. Вернадский\*, А. А. Медведева, Е. Ю. Гарбуков, В. И. Чернов, Е. М. Слонимская

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,  
634028, Российская Федерация, Томск, ул. Савиных, 12/1

Радиоизотопная диагностика — это мультимодальная дисциплина визуализации биологических процессов *in vivo* на субклеточном уровне. Такие методы диагностики могут быть потенциально применимы для скрининга и стадирования опухолевого процесса, а также для осуществления контроля над лечением. Ранее преимущественно анатомическая информация играла главную роль в медицинской визуализации, но в настоящее время молекулярная визуализация позволяет улучшить диагностические показатели стандартных методов обследования. Данный обзор отражает возможности радионуклидных методов и радиофармпрепаратов в диагностике и оценке эффективности лечения рака молочной железы. В работе показаны возможности современных методов, таких как специализированная гамма-визуализация и позитронно-эмиссионная маммография, подробно рассмотрены показания для использования методов у пациентов маммологического профиля. Проведен анализ информативности при использовании различных методов. Показано, что новые технологические решения позволили значительно повысить информативность обследования за счет улучшения разрешающей способности аппаратов. При использовании радиоизотопных методов возможно не только оценить эффективность проводимого предоперационного лечения, но и нередко прогнозировать ответ уже на начальных этапах неoadъювантной химиотерапии. По литературным данным, чувствительность специализированной гамма-визуализации молочной железы сопоставима с магнитно-резонансной томографией, обладая при этом более высокой специфичностью. Учитывая широкие возможности методик, требуется проведение дополнительных клинических исследований для определения их роли и места в диагностическом алгоритме рака молочной железы.

**Ключевые слова:** молекулярная визуализация, рак молочной железы, позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, радиофармпрепарат, специализированная визуализация молочной железы, позитронно-эмиссионная маммография

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы».

Соглашение о предоставлении субсидии от 23.10.2017 г. № 14.601.21.0015 между Министерством образования и науки Российской Федерации и Томским НИМЦ на выполнение научно-исследовательской работы по теме «Разработка прогноза реализации приоритета научно-технологического развития, определенного пунктом 20в «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)» Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». Уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEF160117X0015. Идентификатор государственного соглашения 000000007417PE10002.

**Для цитирования:** Вернадский Р. Ю., Медведева А. А., Гарбуков Е. Ю., Чернов В. И., Слонимская Е. М. Радионуклидные методы исследования на этапах диагностики и лечения рака молочной железы. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 44–53. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-44-53>

## RADIONUCLIDE METHODS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT ASSESSMENT OF BREAST CANCER

R. Yu. Vernadsky\*, A. A. Medvedeva, E. Yu. Garbukov, V. I. Chernov, E. M. Slonimskaia

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
5, Kooperativny str., Tomsk, 634050, Russian Federation

Molecular imaging is a multimodal discipline for visualizing biological processes at the subcellular level *in vivo*. These diagnostic methods could be potentially used for screening and staging of cancer as well as for monitoring of treatment. Formerly, mostly anatomical information played key role in medical visualization. Now, molecular visualization allows improving diagnostic parameters of standard diagnostic methods. Molecular imaging allows not only for localization of tumor, but also for visualization of biological processes that influence tumor behavior and response to therapy. This review reflects

the potential role of radionuclide methods and radiopharmaceuticals in diagnostic and assessment of tumor response. The paper covers indications and capabilities of dedicated nuclear breast imaging systems such as breast-specific g-imaging and positron-emission mammography. The accuracy of different methods was analyzed. The analysis showed that new technological solutions allow to significantly increase informativeness of examinations through improved spatial resolution compared to whole-body imaging cameras. Molecular imaging is useful for neoadjuvant chemotherapy response monitoring and is highly sensitive for prediction of non-responsiveness during treatment of breast cancer. The sensitivity of molecular breast imaging is comparable with that of magnetic resonance imaging, but has higher specificity. Molecular imaging may play a great potential role in the diagnostic algorithm for breast cancer.

**Keywords:** molecular imaging, breast cancer, radiopharmaceuticals, breast-specific g-imaging, positron-emission mammography

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** Federal target program "Research and development in priority areas of the scientific and technological complex of Russia for 2014–2020".

Agreement between the Ministry of Education and Science of the Russian Federation and Tomsk NRMC from 23.10.2017 No. 14.601.21.0015 for performing research works on the subject titled: "Forecast development for implementation of the priority of science and technology development according to clause 20v 'Transition to personalized medicine, high-tech healthcare, and health protection technologies including those at the expense of rational administration of pharmaceutical drugs (first of all, antibacterial drugs)' of the Strategy of Science and Technology Development of the Russian Federation". Unique identifier of project: RFMEF160117X0015. State agreement identifier: 000000007417PE10002.

**For citation:** Vernadsky R. Yu., Medvedeva A. A., Garbukov E. Yu., Chernov V. I., Slonimskaja E. M. Radionuclide Methods for Diagnosis and Treatment Assessment of Breast Cancer. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 44–53. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-44-53>

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее значимых проблем онкологии. Так, только за 2015 год в России зарегистрировано 67 189 новых случаев РМЖ, а удельный вес заболевания достигает 20,9% от всех злокачественных новообразований среди женщин [1].

Основными методами диагностики РМЖ являются рентгеновская маммография и ультразвуковое исследование, которые наиболее широко используются для скрининга, оценки распространенности процесса и определения эффективности неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) [2, 3]. При этом все более востребованными становятся различные диагностические методики ядерной медицины. В настоящее время позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) являются основными методами молекулярной и функциональной визуализации, используемыми в клинической практике [4]. Данные способы основаны на детекции радиофармпрепаратов (РФП), которые накапливаются в опухолевых клетках [5]. В то же время их использование в диагностическом алгоритме РМЖ на сегодня определено не до конца.

Диагностические мероприятия ядерной медицины позволяют получить ценную функциональную информацию, которая дополняет стандартные анатомические методы визуализации, такие как маммография и ультразвуковое исследование. Отражая биохимические особенности ткани молочной железы, эти методы позволяют улучшить визуализацию и оценить метаболическую активность новообразований молочной железы [6]. Несмотря на то что сцинтиграфия и другие технологии ядерной медицины используются в клинической практике более 20 лет, эти методы только в последнее время стали находить свою нишу среди других диагностических методик. Такое медленное их внедрение, возможно, связано с невысоким пространственным разрешением обычных

гамма-камер и ПЭТ сканеров, что снижает чувствительность метода при диагностике новообразований размером менее одного сантиметра, а это, в свою очередь, накладывает ограничения на обнаружение рака на ранних стадиях [7]. Более высокая, по сравнению с маммографией, лучевая нагрузка на организм пациента при сцинтиграфии препятствует использованию этих методик в качестве скрининга [8]. В полной мере не оправдалась надежда на возможность использования маммосцинтиграфии как альтернативы биопсии при сомнительных результатах маммографического исследования [9].

Подходы к визуализации молочной железы методами ядерной медицины претерпевают изменения, требующие переоценки их роли в диагностическом алгоритме. Появились новые типы специализированных систем ядерной визуализации молочной железы, которые оптимизированы и имеют существенно лучшее пространственное разрешение по сравнению с обычными системами ОФЭКТ и ПЭТ [10]. Такие системы способны обнаруживать даже небольшие опухоли молочной железы с высокой чувствительностью. Развитие такого оборудования позволило снизить дозы используемого РФП, а соответственно, и лучевую нагрузку до уровня, близкого к маммографии [11].

Согласно практическим рекомендациям американского общества ядерной медицины, применение маммосцинтиграфии возможно у различных категорий пациентов [12]. В случае уже выявленной опухоли метод используется для оценки распространенности (первичное стадирование), выявления мультицентричных, мультифокальных и билатеральных опухолей, а также при подозрении на рецидив [13, 14]. Данная методика представляет большой интерес для оценки результатов НАХТ, поскольку позволяет определить влияние терапии на опухоль и более точно планировать объем оперативного вмешательства [15].



Выполнение маммосцинтиграфии показано пациентам с пограничными клиническими изменениями и неоднозначными данными рутинных методов исследования, например, в случаях наличия патологического отделяемого из сосков, но нормальных данных маммографии или УЗИ, а также при неинформативной дуктографии. Метод нашел применение для оценки очаговых пальпируемых и непальпируемых образований, идентифицированных при помощи других визуализирующих методик. В случаях расхождения клинических данных, когда пальпируемое образование не определяется при маммографии или УЗИ, также показано проведение маммосцинтиграфии. Метод позволяет получить дополнительную диагностическую информацию при множественных новообразованиях, выявленных стандартными методами обследования. В ряде случаев маммосцинтиграфия используется для определения места биопсии, оценки диффузных или кластерных микрокальцинатов, а также в случае окультной опухоли с поражением аксиллярных лимфоузлов. Также возможно применение метода для уточнения диагноза новообразований, визуализированных с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [16, 17].

Использование маммосцинтиграфии показано в случаях, когда применение других методов технически затруднительно, например при рентгенологически плотной ткани, в случае наличия имплантов, свободного силикона или парафина [17, 18]. Методы ядерной визуализации применимы как альтернатива МРТ, когда по различным причинам невозможно его выполнение [19].

Для удобства интерпретации результатов были предложены критерии, соответствующие категориям повсеместно используемой системы описания и обработки данных лучевых исследований молочной железы — BI-RADS (табл. 1) [12].

Традиционно маммосцинтиграфия выполняется в режимах планарного исследования или ОФЭКТ сканирования с использованием стандартных гамма-камер.

Традиционными РФП для маммосцинтиграфии являются  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{199}\text{Tl}$  и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрил ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ). Радионуклиды таллия являются биологическим аналогом калия и проникают через клеточную мембрану с помощью натрий-калиевой АТФ-азы. При этом  $^{199}\text{Tl}$  выгодно отличается от широко используемого за рубежом аналога  $^{201}\text{Tl}$  более коротким периодом полураспада (7,4 и 72 ч соответственно), а следовательно, более низкой экспозиционной дозой облучения на обследуемого [20]. Таллий-199 много лет успешно используется для диагностики коронарной недостаточности [21, 22] и оценки результатов лечения ишемической болезни сердца [23]. В последние годы доказана высокая эффективность его применения для визуализации РМЖ [14]. Клеточный механизм захвата  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ обусловлен отрицательным трансмембранным потенциалом, и большая часть РФП накапливается в митохондриях. При этом скорость выведения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ из клетки прямо коррелирует с экспрессией трансмембранного гликопротеина-P, участвующего в механизмах формирования множественной лекарственной устойчивости [24]. В связи с этим уровень поглощения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ опухолью и клиренс из новообразования может рассматриваться как предиктор ответа РМЖ на химиотерапию [25]. Кроме того, поглощение указанного РФП связано с уровнем экспрессии белка множественной лекарственной устойчивости MDR1 [26]. Разрешающая способность и чувствительность ОФЭКТ несколько уступает ПЭТ, однако скинтиграфический метод по-прежнему играет важную роль в ядерной медицине, что обусловлено прежде всего более низкой стоимостью гамма-излучающих нуклидов и удобством их использования из-за их более длительного периода полураспада [27]. По данным ряда мета-анализов, в которых оценивалась информативность планарной и ОФЭКТ маммосцинтиграфии, общая чувствительность методов колебалась в пределах 83–85% и специфичность — 83–86%, при этом в случае непальпируемого рака эти показатели составили 59 и 89% соответственно. Существенных

Таблица 1

**Интерпретация результатов маммосцинтиграфии**

Категория 1	Отрицательная	Гомогенное поглощение РФП в молочной железе или аксиллярной области, картина соответствует нормальному исследованию
Категория 2	Доброкачественные изменения	Неоднородное или диффузное усиление поглощения РФП обычно соответствует норме, особенно когда данные коррелируют с маммографической анатомией
Категория 3	Вероятно, доброкачественные изменения	Неоднородные участки накопления слабой или умеренной интенсивности свидетельствуют о доброкачественных процессах, например, при мастите. Визуализация неоднородных билатеральных и симметричных участков накопления, соответствующих маммографическому распределению железистой ткани, обычно соответствует гормональному влиянию
Категория 4	Подозрение на злокачественность	Обнаружение небольших очагов повышенного накопления РФП в молочной железе или аксиллярной области может соответствовать как злокачественному образованию, так и воспалению, атипии или жировому некрозу
Категория 5	Характерно для злокачественности	Интенсивность локального накопления РФП в опухоли крайне вариабельна. Умеренное — интенсивное накопление РФП с хорошо очерченными контурами соответствует РМЖ. Локальное увеличенное накопление (1 или более очагов) в ипсилатеральной аксиллярной области при наличии первичного очага говорит о метастатическом поражении аксиллярных лимфоузлов

различий между планарным исследованием и ОФЭКТ обнаружено не было [28–30], что объясняется невысокой разрешающей способностью обычных гамма-камер.

В последние годы ПЭТ с меченным аналогом глюкозы —  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) вошла в стандарты исследования больных РМЖ. Как и глюкоза,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ переносятся через клеточную мембрану транспортерами глюкозы. В клетке  $^{18}\text{F}$ -ФДГ фосфорилируется гексокиназой в  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-фосфат, тогда как глюкоза фосфорилируется в глюкозо-6-фосфат. В отличие от глюкозо-6-фосфата,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-фосфат не может метаболизироваться и оказывается в «ловушке», продолжая накапливаться в опухолевой клетке [31]. Таким образом,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ обеспечивает высокую чувствительность обнаружения, оценку распространенности опухолевого процесса путем визуализации высокого метаболизма глюкозы в опухолевых клетках [32]. Для клеток РМЖ повышенная утилизация глюкозы вызвана гиперэкспрессией транспортеров глюкозы *Glut-1/3*, а фосфорилирование  $^{18}\text{F}$ -ФДГ проходит в основном за счет повышенной активности гексокиназы [33]. Хотя  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не рекомендован в качестве РФП для оценки эффективности лечения, было доказано, что он является точным ранним предиктором низкой эффективности химиотерапии. У пациентов с высоким уровнем поглощения  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, ассоциированным с низким кровотоком или уровнем перфузии в опухоли, чаще наблюдается резистентность к НАХТ и ранние рецидивы [34]. По данным метаанализа, чувствительность ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациентов с подозрением на образование РМЖ составляет 83–89%, а специфичность — 74–80% [35, 36]. В то же время при малых образованиях (<1 см), а также в случае низкой степени злокачественности и внутрипротокового раке чувствительность метода не превышает 50%. По этим причинам ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, как и стандартная маммосцинтиграфия, не рекомендована к рутинному применению для диагностики РМЖ [35].

В связи с этим ведущими мировыми производителями медицинской техники продолжают работы по созданию специализированных систем радионуклидной визуализации молочной железы. Чаще всего эти системы основаны на сцинтиляционном кристалле или полупроводнике, а также одном или двух детекторах [36]. Метаанализ использования таких специализированных систем для выявления РМЖ в диагностическом и скрининговом алгоритмах у группы высокого риска показал высокую чувствительность — на уровне 95% и специфичность — 80%. Показатели чувствительности для образований менее 1 см снижались до 84%, а для внутрипротокового рака — до 88%, но сохранялись на значительно более высоком уровне по сравнению с традиционной маммосцинтиграфией [37]. В крупном анализе 10 независимых работ (778 пациентов), посвященных определению диагностических возможностей молекулярной визуализации молочной железы, была показана хорошая чувствительность и специфичность методов. Общая чувствительность составила 92%, чувствительность для опухолей менее 10 мм — 82%, специфичность — 74%

[7]. Причинами ложноположительных результатов чаще всего были фиброзно-кистозные изменения, фиброаденомы. К сожалению, сегодня не проведено исследований, сравнивающих традиционные гамма-камеры и специализированные системы.

В настоящее время существуют несколько доступных систем для визуализации молочной железы с использованием позитрон-излучающих РФП. Системы различаются в основном геометрией, мобильностью детекторов (возможны стационарные или вращающиеся плоские, полно- или полукольцевые), позиционированием и иммобилизацией молочной железы [7]. Изначально системы создавались аналогично специализированным маммологическим гамма-камерам, когда два плоских детектора располагались на железе и обеспечивали ее легкое сдавление. Такие аппараты получили название позитронной эмиссионной маммографии (ПЭМ). Поскольку изображения соответствуют проекциям маммограмм с минимальным сжатием молочной железы, возможно выполнение прямой интегрированной регистрации изображений [38]. Другим подходом являются системы визуализации, когда молочная железа свободно свисает в специальное кольцо с детекторами. Пространственное разрешение у таких сканеров составляет около 2,4 мм, что в значительной мере превышает способности ПЭТ/КТ (5–7 мм) [39]. Самые современные аппараты позволяют получать изображения полной томографической реконструкции с пространственным разрешением 1,6 мм [40]. По результатам объединенных данных нескольких исследований с использованием специализированных ПЭТ систем у пациентов с подозрением на РМДЖ, чувствительность метода составила 87%, а специфичность — 85%. В случае образований менее 1 см чувствительность составила 73%, а в случае внутрипротокового рака — 88% [7]. В ряде исследований при прямом сравнении специализированных систем и ПЭТ всего тела также была подтверждена более высокая чувствительность метода, составляющая 92–95% против 56–68% при ПЭТ и 87% при комбинированном ПЭТ/КТ [41, 42].

Неоадьювантная терапия играет решающую роль в лечении пациентов с местно-распространенными формами РМЖ, с оптимальной целью — полным патоморфологическим ответом [43]. Было показано улучшение показателей выживаемости без прогрессирования у пациентов, достигших полной регрессии опухоли после НАХТ. Изменение размеров опухоли в процессе химиотерапии отражает информацию о химиочувствительности *in vivo* и может помочь в принятии решения о дальнейшей тактике лечения [44]. Кроме того, предоперационная оценка распространенности резидуальной опухоли при завершении НАХТ предоставляет хирургу возможность избежать более обширного вмешательства, особенно у пациентов с полным патоморфологическим ответом первичной опухоли или лимфоузлов [45]. Однако клинические и конвенциональные методы диагностики, включая ультразвуковое исследование, маммографию и МРТ, имеют определенные ограничения в определении морфологического ответа из-

за неспособности достоверно различать остаточную опухолевую и фиброзную ткань, формирующуюся в процессе лечения [3, 46]. В дополнение к стандартным методам диагностики метаболическая визуализация, например ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -FDG, как правило, считается более полезной в раннем прогнозировании ответа опухоли на проводимое лечение [47]. Помимо ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, другие РФП для молекулярной визуализации, например  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, также широко используются для оценки эффективности предоперационного лечения [48].

Роль молекулярной визуализации как биомаркера опухолевого ответа представляет особый интерес, поскольку данные технологии потенциально позволяют оценивать терапевтическую эффективность, которая выходит за рамки анатомических измерений. При молекулярной визуализации используются различные физиологические или метаболические показатели для оценки ответа опухоли на проводимое лечение. Данный подход может обеспечить не только быструю оценку опухолевого ответа, но и быть ранним индикатором резистентности к НАХТ [49].

Стандартные методы визуализации молочной железы в основном отражают анатомические характеристики опухоли. Так, маммография выявляет опухоли на основе наличия уплотнения ткани, микрокальцинатов или нарушения нормальной архитектоники. УЗИ позволяет охарактеризовать образование как солидное или кистозное, а МРТ дополняет информацию о васкуляризации и кровотоке опухоли [3, 6, 46]. Однако ни одна из этих технологий не позволяет получить информацию о клеточных и субклеточных процессах. Сегодня изучается роль новых технологий на основе молекулярной визуализации для повышения чувствительности и специфичности в выявлении РМЖ. Тем не менее еще предстоит выяснить, обеспечивают ли эти технологии предиктивную и prognostическую информацию о биологии рака, возможности коррекции стратегии терапии и оценки эффективности лечения с более высокой точностью, чем стандартные на сегодня анатомические критерии RECIST.

Согласно данным метаанализа, посвященного оценке точности маммосцинтиграфии с использованием  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в прогнозировании ответа опухоли на предоперационное лечение, общая чувствительность и специфичность составила 86 и 69% соответственно. При подгрупповом анализе показатели информативности в прогнозировании полного патоморфологического ответа составили: чувствительность 86% и специфичность 67%. Авторы делают вывод о приемлемой чувствительности и относительно низкой специфичности маммосцинтиграфии в прогнозировании ответа на НАХТ и необходимости комбинирования визуализационных методик. Дополнительный анализ показал, что раннее повторное исследование в ходе лечения, через 1–2 цикла или половину планируемого курса, в сравнении с изначальными данными, позволяет лучше предсказать ответ на предоперационное лечение [25]. Было доказано, что при проведении оценки в ходе лечения, а не после его завершения,

чувствительность составила 87%, а специфичность — 93%. Достаточно высокие показатели информативности были получены при выделении группы пациентов, не отвечающих на НАХТ, чувствительность — 70,3% и специфичность — 90,1% [48].

Схожие результаты были получены при оценке показателей информативности ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, чувствительность и специфичность в прогнозировании ответа на НАХТ составили 84 и 66% соответственно. При этом проведение более ранней оценки — после первого или второго цикла химиотерапии — позволяло спрогнозировать ответ более точно [50].

МРТ рекомендована в качестве дополнительного скринингового метода женщинам группы высокого риска развития РМЖ. Этот метод также показан для первичной оценки распространенности опухолевого процесса, подозрении на мультифокальность или мультицентричность, билатеральное поражение молочных желез. Кроме того, МРТ нашла применение для оценки ответа на НАХТ, поиска occultного первичного очага при поражении аксиллярных лимфоузлов, при болезни Педжета, инвазивной дольковой карциноме [51]. Чувствительность метода составляет более 90%, при этом специфичность сохраняется на уровне 72%. Низкая специфичность МРТ является до сих пор не решенной проблемой [52]. По сравнению с маммографией и УЗИ, МРТ наиболее точно отражает истинный размер опухоли [53], кроме того, этот метод обладает преимуществом при определении пораженных регионарных лимфатических узлов [54]. Использование предоперационной МРТ позволяет обнаружить дополнительные очаги маммографически-occultного рака у 7–12% пациентов, а в контрлатеральной молочной железе — у 3–4% женщин [55, 56]. Как и в случае использования методов ядерной медицины, широкое применение МРТ в маммологической практике ограничивается высокой стоимостью метода, в разы превышающей маммографию и УЗИ [57].

Согласно данным метаанализа десяти исследований (517 пациентов) при прямом сравнении специализированной гамма-визуализации и МРТ, чувствительность методов составила 84 и 89%, специфичность 82 и 39% соответственно. Авторы делают вывод о схожей чувствительности методов, но большей специфичности маммосцинтиграфии [58]. При прямом сравнении ПЭМ с ПЭТ и МРТ, чувствительность ПЭМ составила 93% в случае известных очагов и 85% для ранее не выявленных дополнительных очагов. Чувствительность была сопоставима с МРТ и значительно превосходила ПЭТ, особенно при небольших опухолях [59]. В другом исследовании показано, что ПЭМ и МРТ обладают сходной чувствительностью в обнаружении инвазивного рака (при 93,4 и 94,9% соответственно), при этом чувствительность в детекции внутрипротокового рака составила 90% для ПЭМ и 83% для МРТ [60]. Учитывая схожие показатели информативности, использование методов ядерной визуализации применимо у тех пациентов, которым показано, но невозможно выполнение МРТ исследования: наличие им-



плантированных пейсмекеров, помп или ферритмагнитных хирургических имплантатов, в случаях высокого риска развития нефротоксичности в ответ на введение гадолиния, аллергических реакций на контраст, большой вес пациента, невозможность разместить крупные молочные железы в специальной позиционной матрасе, а также в случаях острого приступа клаустрофобии [12].

Таким образом, применение методов ядерной визуализации как никогда актуально в исследовательской и клинической практике. Учитывая широкие показания для использования, возросшую чувствительность методов за счет улучшения аппаратных характеристик и потенциальные возможности, требуется проведение дополнительных клинических исследований для определения их роли и места в диагностическом алгоритме РМЖ.

## Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; 2017. 236. ISBN 978-5-85502-231-5.
2. Vourtsis A., Berg W. A. Breast density implications and supplemental screening. *Eur. Radiol.* 2018 Sep 25. DOI: 10.1007/s00330-018-5668-8. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 30255244.
3. Fowler A. M., Mankoff D. A., Joe B. N. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology.* 2017 Nov; 285(2): 358–375. DOI: 10.1148/radiol.2017170180. Review. PubMed PMID: 29045232.
4. Jafari S. H., Saadatpour Z., Salmaninejad A., Momeni F., Mokhtari M., Nahand J. S., Rahmati M., Mirzaei H., Kianmehr M. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J. Cell Physiol.* 2018 Jul; 233(7): 5200–5213. DOI: 10.1002/jcp.26379. Epub 2018 Jan 19. Review. PubMed PMID: 29219189.
5. Чернов В. И., Медведева А. А., Синилкин И. Г., Зельчан Р. В., Брагина О. Д., Скуридин В. С. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии. *Сибирский онкологический журнал.* 2015; 2: 45–47.
6. Tafreshi N. K., Kumar V., Morse D. L., Gatenby R. A. Molecular and functional imaging of breast cancer. *Cancer Control.* 2010 Jul; 17(3): 143–155. Review. PubMed PMID: 20664511.
7. Hruska C. B., O'Connor M. K. Nuclear imaging of the breast: translating achievements in instrumentation into clinical use. *Med. Phys.* 2013 May; 40(5): 050901. DOI: 10.1118/1.4802733. Review. PubMed PMID: 23635248; PubMed Central PMCID: PMC3656956.
8. O'Connor M. K., Li H., Rhodes D. J., Hruska C. B., Clancy C. B., Vetter R. J. Comparison of radiation exposure and associated radiation-induced cancer risks from mammography and molecular imaging of the breast. *Med. Phys.* 2010 Dec; 37(12): 6187–6198. PubMed PMID: 21302775; PubMed Central PMCID: PMC2997811.
9. Khalkhali I., Villanueva-Meyer J., Edell S. L., Connolly J. L., Schnitt S. J., Baum J. K., Houlihan M. J., Jenkins R. M., Haber S. B. Diagnostic accuracy of 99mTc-sestamibi breast imaging: multicenter trial results. *J. Nucl. Med.* 2000 Dec; 41(12): 1973–1979. PubMed PMID: 11138681.
10. Huppe A. I., Mehta A. K., Brem R. F. Molecular Breast Imaging: A Comprehensive Review. *Semin. Ultrasound CT MR.* 2018 Feb; 39(1): 60–69. DOI: 10.1053/j.sult.2017.10.001. Epub 2017 Oct 20. Review. PubMed PMID: 29317040.
11. Hruska C. B., O'Connor M. K., Curies, and Sieverts, Oh My: A Guide for Discussing Radiation Dose and Risk of Molecular Breast Imaging. *J. Am. Coll. Radiol.* 2015 Oct; 12(10): 1103–1105. DOI: 10.1016/j.jacr.2015.07.001. PubMed PMID: 26435124; PubMed Central PMCID: PMC4886341.
12. Goldsmith S. J., Parsons W., Guiberteau M. J., Stern L. H., Lanzkowsky L., Weigert J., Heston T. F., Jones E., Buscombe J., Stabin M. G.; Society of Nuclear Medicine. SNM practice guideline for breast scintigraphy with breast-specific gamma-cameras 1.0. *J. Nucl. Med. Technol.* 2010 Dec; 38(4): 219–224. DOI: 10.2967/jnmt.110.082271. Epub 2010 Nov 5. PubMed PMID: 21057112.
13. Тицкая А. А., Чернов В. И., Слонимская Е. М., Синилкин И. Г., Зельчан Р. В. Маммосцинтиграфия с 99mTc-МИБИ в диагностике рака молочной железы. *Сибирский медицинский журнал (Томск).* 2010; 25(4–1): 92–95.
14. Тицкая А. А., Чернов В. И., Слонимская Е. М., Синилкин И. Г. Маммосцинтиграфия с 99Тп в диагностике рака молочной железы *Сибирский онкологический журнал.* 2008; 6: 5–10.
15. Тицкая А. А., Чернов В. И., Синилкин И. Г., Зельчан Р. В., Новиков С. Н. Стандартизованные методики радионуклидной диагностики. Маммосцинтиграфия. М.; 2014. Сер. Библиотека практического радиолога.
16. Zhou M., Johnson N., Gruner S., Ecklund G. W., Meunier P., Bryn S., Glissmeyer M., Steinbock K. The clinical utility of breast specific gamma imaging for evaluating disease extent in the newly diagnosed breast cancer patient. *Am. J. Surg.* 2009; 197(2): 159–163.
17. Killelea B. K., Gillego A., Kirstein L. J., Asad Ju., Shpilko M., Shah A., Feldman Sh., Boolbol S. K. George Peters Award: how does breast-specific gamma imaging affect the management of patients with newly diagnosed breast cancer? *Am. J. Surg.* 2009; 198: 470–474.
18. Schillaci O., Buscombe J. R. Breast scintigraphy today: indications and limitations. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004; 31(suppl): S35–S45.
19. Brem R. F., Fishman M., Rapelyea J. Detection of ductal carcinoma in situ with mammography, breast specific gamma imaging, and magnetic resonance imaging: a comparative study. *Acad. Radiol.* 2007; 14: 945–950.
20. Лишманов Ю. Б., Чернов В. И., Кривоногов Н. Г., Глухов Г. Г., Маслова Л. В. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с 199Тп-хлоридом в эксперименте. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 1988; 33(3): 13–16.
21. Лишманов Ю. Б., Чернов В. И., Кривоногов Н. Г., Ефимова И. Ю., Веснина Ж. В., Завадовский К. В., Минин С. М., Сазонова С. И., Скуридин В. С., Панькова А. Н., Саушкин В. В., Ильюшенкова Ю. Н., Ефимова Н. Ю. Радионуклидные методы исследования в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский медицинский журнал (Томск).* 2010; 25(4–1): 8–13.
22. Карпов Р. С., Павлюкова Е. Н., Врублевский А. В., Чернов В. И., Усов В. Ю. Современные методы диагностики коронарного атеросклероза. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2006; 26(2): 105–117.
23. Чернов В. И., Гарганеева А. А., Веснина Ж. В., Лишманов Ю. Б. Перфузионная сцинтиграфия миокарда в оценке результатов курсового лечения триметазидином больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2001; 41(8): 14–16.
24. Hodges L. M., Markova S. M., Chinn L. W., Gow J. M., Kroetz D. L., Klein T. E., Altman R. B. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet. Genomics.* 2011 Mar; 21(3): 152–161. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283385a1c. PubMed PMID: 20216335; PubMed Central PMCID: PMC3098758.
25. Guo C., Zhang C., Liu J., Tong L., Huang G. Is Tc-99m sestamibi scintimammography useful in the prediction of neoadjuvant chemotherapy responses in breast cancer? A systematic review and meta-analysis. *Nucl. Med. Commun.* 2016 Jul; 37(7): 675–688. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000502. Review. PubMed PMID: 26974314.
26. Ak Y., Demirel G., Gülbas Z. MDR1, MRP1 and LRP expression in patients with untreated acute leukaemia: correlation with 99mTc-MIBI bone marrow scintigraphy. *Nucl. Med. Commun.* 2007 Jul; 28(7): 541–546. PubMed PMID: 17538395.
27. Mariani G., Bruselli L., Duatti A. Is PET always an advantage versus planar and SPECT imaging? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2008; 35(8): 1560–1565.

28. Xu H. B., Li L., Xu Q. Tc-99m sestamibi scintimammography for the diagnosis of breast cancer: meta-analysis and meta-regression. *Nucl. Med. Commun.* 2011 Nov; 32(11): 980–988. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32834b43a9. Review. PubMed PMID: 21956488.
29. Liberman M., Sampalis F., Mulder D. S., Sampalis J. S. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res. Treat.* 2003 Jul; 80(1): 115–126. Review. PubMed PMID: 12889605.
30. Hussain R., Buscombe J. R. A meta-analysis of scintimammography: an evidence-based approach to its clinical utility. *Nucl. Med. Commun.* 2006 Jul; 27(7): 589–594. Review. PubMed PMID: 16794520.
31. Tsurusaki M., Okada M., Kuroda H., Matsuki M., Ishii K., Murakami T. Clinical application of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessment and evaluation after therapy for malignant hepatic tumor. *J. Gastroenterol.* 2014 Jan; 49(1): 46–56. DOI: 10.1007/s00535-013-0790-5. Epub 2013 Mar 26. Review. PubMed PMID: 23525980; PubMed Central PMCID: PMC3895191.
32. Piva R., Ticconi F., Ceriani V., Scalorbi F., Fiz F., Capitano S., Bauckneht M., Cittadini G., Sambucetti G., Morbelli S. Comparative diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for breast cancer recurrence. *Breast Cancer (Dove Med. Press)*. 2017 Jul 4; 9: 461–471. DOI: 10.2147/BCTT.S111098. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28740429; PubMed Central PMCID: PMC5503278.
33. Jadvar H., Alavi A., Gambhir S. S. 18F-FDG uptake in lung, breast, and colon cancers: molecular biology correlates and disease characterization. *J. Nucl. Med.* 2009 Nov; 50(11): 1820–1827. DOI: 10.2967/jnumed.108.054098. Epub 2009 Oct 16. Review. PubMed PMID: 19837767; PubMed Central PMCID: PMC2783751.
34. Olivier H., Alexandre C., Bruno C., Alina B., Salim K., François B., Pierre F. Role of Positron Emission Tomography for the Monitoring of Response to Therapy in Breast Cancer. *Oncologist*. 2015 Feb; 20(2): 94–104. Published online 2015 Jan 5. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0342 PMCID: PMC4319634.
35. Fletcher J. W., Djulbegovic B., Soares H. P., Siegel B. A., Lowe V. J., Lyman G. H., Coleman R. E., Wahl R., Paschold J. C., Avril N., Einhorn L. H., Suh W. W., Samson D., Delbeke D., Gorman M., Shields A. F. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J. Nucl. Med.* 2008; 49: 480–508.
36. Surti S. Radionuclide methods and instrumentation for breast cancer detection and diagnosis. *Semin. Nucl. Med.* 2013; 43: 271–280.
37. Sun Y., Wei W., Yang H. W., Liu J. L. Clinical usefulness of breast-specific gamma imaging as an adjunct modality to mammography for diagnosis of breast cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013; 40: 450–463.
38. Weinberg N. Applications for positron emission mammography. *Phys. Med.* 2006; 21(Suppl 1), 132–137.
39. MacDonald L., Edwards J., Lewellen T., Haseley D., Rogers J., Kinahan P. Clinical imaging characteristics of the positron emission mammography camera: PEM Flex Solo II. *J. Nucl. Med.* 2009; 50: 1666–1675.
40. Moliner L., Gonzalez A. J., Soriano A., Sanchez F., Correcher C., Orero A., Carles M., Vidal L. F., Barbera J., Caballero L., Seimetz M., Vazquez C., Benlloch J. M. Design and evaluation of the MAMMI dedicated breast PET. *Med. Phys.* 2012; 39: 5393–5404.
41. Kalinyak J. E., Berg W. A., Schilling K., Madsen K. S., Narayanan D., Tartar M. Breast cancer detection using high-resolution breast PET compared to whole-body PET or PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013 Oct 2 [Epub ahead of print].
42. Schilling K., Narayanan D., Kalinyak J. E., The J., Velasquez M. V., Kahn S., Saady M., Mahal R., Chrystal L. Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: comparisons with magnetic resonance imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2011; 38: 23–36.
43. Kaufmann M., von Minckwitz G., Mamounas E. P., Cameron D., Carey L. A., Cristofanilli M., Denkert C., Eiermann W., Gnant M., Harris J. R., Karn T., Liedtke C., Mauri D., Rouzier R., Ruckhauerle E., Semiglazov V., Symmans W. F., Tutt A., Pusztai L. Recommendations from an international consensus 7 conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19: 1508–1516. DOI: 10.1245/s10434-011-2108-2.
44. Von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J. U., Costa S. D., Eidtmann H., Fasching P. A., Gerber B., Eiermann W., Hilfrich J., Huober J., Jackisch C., Kaufmann M., Konecny G. E., Denkert C., Nekljudova V., Mehta K., Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1796–1804.
45. Kuerer H. M., Krishnamurthy S., Rauch G. M., Yang W. T., Smith B. D., Valero V. Optimal Selection of Breast Cancer Patients for Elimination of Surgery Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Ann. Surg.* 2017 Oct 23. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002573. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29064904; PubMed Central PMCID: PMC6056325.
46. Dialani V., Chadashvili T., Slanetz P. J. Role of imaging in neoadjuvant therapy for breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2015 May; 22(5): 1416–1424. DOI: 10.1245/s10434-015-4403-9. Epub 2015 Mar 2. Review. PubMed PMID: 25727555.
47. Mghanga F. P., Lan X., Bakari K. H., Li C., Zhang Y. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in monitoring the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Clin. Breast Cancer*. 2013; 13: 271–279.
48. Collarino A., de Koster E. J., Valdés Olmos R. A., de Geus-Oei L.-F., Pereira Arias-Bouda L. M. Is 99mTc-sestamibi Imaging Able to Predict Pathologic Nonresponse to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer? A Meta-analysis Evaluating Current Use and Shortcomings. *Clin. Breast Cancer*. 2018 Feb; 18(1): 9–18. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.06.008.
49. Fowler A. M. A molecular approach to breast imaging. *J. Nucl. Med.* 2014 Feb; 55(2): 177–180. DOI: 10.2967/jnumed.113.126102. Epub 2014 Jan 16. Review. PubMed PMID: 24434288.
50. Wang Y., Zhang C., Liu J., Huang G. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012 Jan; 131(2): 357–369. DOI: 10.1007/s10549-011-1780-z. Epub 2011 Sep 30. PubMed PMID: 21960111.
51. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 2.2018) [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
52. Menezes G. L., Knuttel F. M., Stehouwer B. L., Pijnappel R. M., van den Bosch M. A. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. *World J. Clin. Oncol.* 2014; 5(2): 61–70.
53. Schelfout K., Van Goethem M., Kersschot E., Colpaert C., Schelfhout A. M., Leyman P., Verslegers I., Biltjes I., Van Den Haute J., Gillardin J. P., Tjalma W., Van Der Auwera J. C., Buytaert P., De Schepper A. Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2004 Jun; 30(5): 501–507. PubMed PMID: 15135477.
54. Ecanow J. S., Abe H., Newstead G. M., Ecanow D. B., Jeske J. M. Axillary staging of breast cancer: what the radiologist should know. *Radiographics*. 2013 Oct; 33(6): 1589–1612. DOI: 10.1148/rg.336125060. Review. PubMed PMID: 24108553.
55. Berg W. A., Zhang Z., Lehrer D., Jong R. A., Pisano E. D., Barr R. G., Böhm-Vélez M., Mahoney M. C., Evans W. P., Larsen L. H., Morton M. J., Mendelson E. B., Farria D. M., Cormack J. B., Marques H. S., Adams A., Yeh N. M., Gabrielli G.; ACRIN 6666 Investigators. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA*. 2012 Apr 4; 307(13): 1394–1404. DOI: 10.1001/jama.2012.388. PubMed PMID: 22474203; PubMed Central PMCID: PMC3891886.
56. Lehman C. D., Gatsonis C., Kuhl C. K., Hendrick R. E., Pisano E. D., Hanna L., Peacock S., Smazal S. F., Maki D. D., Julian T. B., DePeri E. R., Bluemke D. A., Schnall M. D.; ACRIN Trial 6667 In-



- investigators Group. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007 Mar 29; 356(13): 1295–1303. Epub 2007 Mar 28. PubMed PMID: 17392300.
57. Moore S. G., Shenoy P. J., Fanucchi L., Tumej J. W., Flowers C. R. Cost-effectiveness of MRI compared to mammography for breast cancer screening in a high risk population. *BMC Health Serv. Res.* 2009 Jan 13; 9: 9. DOI: 10.1186/1472-6963-9-9. PubMed PMID: 19144138; PubMed Central PMCID: PMC2630922.
  58. Zhang A., Li P., Liu Q., Song S. Breast-specific gamma camera imaging with (99m)Tc-MIBI has better diagnostic performance than magnetic resonance imaging in breast cancer patients: A meta-analysis. *Hell J. Nucl. Med.* 2017 Jan-Apr; 20(1): 26–35. DOI: 10.1967/s002449910503. Epub 2017 Mar 20. Review. PubMed PMID: 28315905.
  59. Eo J. S., Chun I. K., Paeng J. C., Kang K. W., Lee S. M., Han W., Noh D. Y., Chung J. K., Lee D. S. Imaging sensitivity of dedicated positron emission mammography in relation to tumor size. *Breast.* 2012 Feb; 21(1): 66–71. DOI: 10.1016/j.breast.2011.08.002. Epub 2011 Aug 25. PubMed PMID: 21871801.
  60. Schilling K., Narayanan D., Kalinyak J. E., The J., Velasquez M. V., Kahn S., Saady M., Mahal R., Chrystal L. Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: comparisons with magnetic resonance imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011 Jan; 38(1): 23–36. DOI: 10.1007/s00259-010-1588-9. Epub 2010 Sep 25. PubMed PMID: 20871992; PubMed Central PMCID: PMC3005116.
- ## References
1. State of oncological assistance to the population of Russia in 2016. Ed. by A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoj. Moscow: MNI OI im. P. A. Gercena — filial FGBU “NMIRC” Minzdrava Rossii; 2017: 236. ISBN 978-5-85502-231-5 (In Russ).
  2. Vourtsis A., Berg W. A. Breast density implications and supplemental screening. *Eur. Radiol.* 2018 Sep 25. DOI: 10.1007/s00330-018-5668-8. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 30255244.
  3. Fowler A. M., Mankoff D. A., Joe B. N. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology.* 2017 Nov; 285(2): 358–375. DOI: 10.1148/radiol.2017170180. Review. PubMed PMID: 29045232.
  4. Jafari S. H., Saadatpour Z., Salmaninejad A., Momeni F., Mokhtari M., Nahand J. S., Rahmati M., Mirzaei H., Kianmehr M. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J. Cell Physiol.* 2018 Jul; 233(7): 5200–5213. DOI: 10.1002/jcp.26379. Epub 2018 Jan 19. Review. PubMed PMID: 29219189.
  5. Chernov V. I., Medvedeva A. A., Sinilkin I. G., Zel'chan R. V., Bragina O. D., Skuridin V. S. Experience in developing innovative radiopharmaceuticals at the Tomsk Oncology Research Institute. *Siberian Oncology Journal=Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2015; 2: 45–47 (In Russ).
  6. Tafreshi N. K., Kumar V., Morse D. L., Gatenby R. A. Molecular and functional imaging of breast cancer. *Cancer Control.* 2010 Jul; 17(3): 143–155. Review. PubMed PMID: 20664511.
  7. Hruska C. B., O'Connor M. K. Nuclear imaging of the breast: translating achievements in instrumentation into clinical use. *Med. Phys.* 2013 May; 40(5): 050901. DOI: 10.1118/1.4802733. Review. PubMed PMID: 23635248; PubMed Central PMCID: PMC3656956.
  8. O'Connor M. K., Li H., Rhodes D. J., Hruska C. B., Clancy C. B., Vetter R. J. Comparison of radiation exposure and associated radiation-induced cancer risks from mammography and molecular imaging of the breast. *Med. Phys.* 2010 Dec; 37(12): 6187–6198. PubMed PMID: 21302775; PubMed Central PMCID: PMC2997811.
  9. Khalkhali I., Villanueva-Meyer J., Edell S. L., Connolly J. L., Schnitt S. J., Baum J. K., Houlihan M. J., Jenkins R. M., Haber S. B. Diagnostic accuracy of 99mTc-sestamibi breast imaging: multi-center trial results. *J. Nucl. Med.* 2000 Dec; 41(12): 1973–1979. PubMed PMID: 11138681.
  10. Huppe A. I., Mehta A. K., Brem R. F. Molecular Breast Imaging: A Comprehensive Review. *Semin. Ultrasound CT MR.* 2018 Feb; 39(1): 60–69. DOI: 10.1053/j.sult.2017.10.001. Epub 2017 Oct 20. Review. PubMed PMID: 29317040.
  11. Hruska C. B., O'Connor M. K. Curies, and Grays, and Sieverts, Oh My: A Guide for Discussing Radiation Dose and Risk of Molecular Breast Imaging. *J. Am. Coll. Radiol.* 2015 Oct; 12(10): 1103–1105. DOI: 10.1016/j.jacr.2015.07.001. PubMed PMID: 26435124; PubMed Central PMCID: PMC4886341.
  12. Goldsmith S. J., Parsons W., Guiberteau M. J., Stern L. H., Lanzkowsky L., Weigert J., Heston T. F., Jones E., Buscombe J., Stabin M. G.; Society of Nuclear Medicine. SNM practice guideline for breast scintigraphy with breast-specific gamma-cameras 1.0. *J. Nucl. Med. Technol.* 2010 Dec; 38(4): 219–224. DOI: 10.2967/jnmt.110.082271. Epub 2010 Nov 5. PubMed PMID: 21057112.
  13. Tickaja A. A., Chernov V. I., Slonimskaja E. M., Sinilkin I. G., Zel'chan R. V. Mammoscintigraphy with 99mTc-MIBI in the diagnosis of breast cancer. *Siberian Medical Journal (Tomsk)=Sibirskij medicinskij zhurnal (Tomsk).* 2010; 25(4–1): 92–95 (In Russ).
  14. Tickaja A. A., Chernov V. I., Slonimskaja E. M., Sinilkin I. G. Mammoscintigraphy with 199Tl in the diagnosis of breast cancer. *Siberian Oncology Journal=Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2008; 6: 5–10 (In Russ).
  15. Tickaja A. A., Chernov V. I., Sinilkin I. G., Zel'chan R. V., Novikov S. N. Standardized methods of radionuclide diagnostics. Mammoscintigraphy. Moscow; 2014. A series of books. Practical radiologist library (In Russ).
  16. Zhou M., Johnson N., Gruner S., Ecklund G. W., Meunier P., Bryn S., Glissmeyer M., Steinbock K. The clinical utility of breast specific gamma imaging for evaluating disease extent in the newly diagnosed breast cancer patient. *Am. J. Surg.* 2009; 197(2): 159–163.
  17. Killelea B. K., Gillego A., Kirstein L. J., Asad Ju., Shpilko M., Shah A., Feldman Sh., Boolbol S. K. George Peters Award: how does breast-specific gamma imaging affect the management of patients with newly diagnosed breast cancer? *Am. J. Surg.* 2009; 198: 470–474.
  18. Schillaci O., Buscombe J. R. Breast scintigraphy today: indications and limitations. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004; 31(suppl): S35–S45.
  19. Brem R. F., Fishman M., Rapelyea J. Detection of ductal carcinoma in situ with mammography, breast specific gamma imaging, and magnetic resonance imaging: a comparative study. *Acad. Radiol.* 2007; 14: 945–950.
  20. Lishmanov Yu. B., Chernov V. I., Krivonogov N. G., Gluhov G. G., Maslova L. V. Perfusion myocardial scintigraphy with 199Tl-chloride in the experiment. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 1988; 33(3): 13–16 (In Russ).
  21. Lishmanov Yu. B., Chernov V. I., Krivonogov N. G., Efimova I. Yu., Vesnina Zh. V., Zavadovskij K. V., Minin S. M., Sazonova S. I., Skuridin V. S., Pan'kova A. N., Saushkin V. V., Il'jushenkova Yu. N., Efimova N. Yu. Radionuclide methods of research in the diagnosis of cardiovascular diseases. *Siberian Medical Journal (Tomsk)=Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Tomsk).* 2010; 25(4–1): 8–13 (In Russ).
  22. Karpov R. S., Pavljukova E. N., Vrublevskij A. V., Chernov V. I., Usov V. Ju. Modern methods of diagnosis of coronary atherosclerosis. *Siberian Scientific Medical Journal=Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal.* 2006; 26(2): 105–117 (In Russ).
  23. Chernov V. I., Garganeeva A. A., Vesnina Zh. V., Lishmanov Yu. B. Perfusion myocardial scintigraphy in assessing the results of course of treatment with Trimetazidine in patients with coronary heart disease. *Cardiology=Kardiologija.* 2001; 41(8): 14–16 (In Russ).
  24. Hodges L. M., Markova S. M., Chinn L. W., Gow J. M., Kroetz D. L., Klein T. E., Altman R. B. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet. Genomics.* 2011 Mar; 21(3): 152–161. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283385a1c. PubMed PMID: 20216335; PubMed Central PMCID: PMC3098758.
  25. Guo C., Zhang C., Liu J., Tong L., Huang G. Is Tc-99m sestamibi scintimammography useful in the prediction of neoadjuvant



- chemotherapy responses in breast cancer? A systematic review and meta-analysis. *Nucl. Med. Commun.* 2016 Jul; 37(7): 675–688. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000502. Review. PubMed PMID: 26974314.
26. Ak Y., Demirel G., Gülbas Z. MDR1, MRP1 and LRP expression in patients with untreated acute leukaemia: correlation with 99mTc-MIBI bone marrow scintigraphy. *Nucl. Med. Commun.* 2007 Jul; 28(7): 541–546. PubMed PMID: 17538395.
  27. Mariani G., Bruselli L., Duatti A. Is PET always an advantage versus planar and SPECT imaging? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2008; 35(8): 1560–1565.
  28. Xu H. B., Li L., Xu Q. Tc-99m sestamibi scintimammography for the diagnosis of breast cancer: meta-analysis and meta-regression. *Nucl. Med. Commun.* 2011 Nov; 32(11): 980–988. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32834b43a9. Review. PubMed PMID: 21956488.
  29. Liberman M., Sampalis F., Mulder D. S., Sampalis J. S. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res. Treat.* 2003 Jul; 80(1): 115–126. Review. PubMed PMID: 12889605.
  30. Hussain R., Buscombe J. R. A meta-analysis of scintimammography: an evidence-based approach to its clinical utility. *Nucl. Med. Commun.* 2006 Jul; 27(7): 589–594. Review. PubMed PMID: 16794520.
  31. Tsurusaki M., Okada M., Kuroda H., Matsuki M., Ishii K., Murakami T. Clinical application of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessment and evaluation after therapy for malignant hepatic tumor. *J. Gastroenterol.* 2014 Jan; 49(1): 46–56. DOI: 10.1007/s00535-013-0790-5. Epub 2013 Mar 26. Review. PubMed PMID: 23525980; PubMed Central PMCID: PMC3895191.
  32. Piva R., Ticconi F., Ceriani V., Scalorbi F., Fiz F., Capitano S., Bauckneht M., Cittadini G., Sambucetti G., Morbelli S. Comparative diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for breast cancer recurrence. *Breast Cancer (Dove Med. Press).* 2017 Jul 4; 9: 461–471. DOI: 10.2147/BCTTS111098. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28740429; PubMed Central PMCID: PMC5503278.
  33. Jadvar H., Alavi A., Gambhir S. S. 18F-FDG uptake in lung, breast, and colon cancers: molecular biology correlates and disease characterization. *J. Nucl. Med.* 2009 Nov; 50(11): 1820–1827. DOI: 10.2967/jnumed.108.054098. Epub 2009 Oct 16. Review. PubMed PMID: 19837767; PubMed Central PMCID: PMC2783751.
  34. Olivier H., Alexandre C., Bruno C., Alina B., Salim K., François B., Pierre F. Role of Positron Emission Tomography for the Monitoring of Response to Therapy in Breast Cancer. *Oncologist.* 2015 Feb; 20(2): 94–104. Published online 2015 Jan 5. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0342 PMCID: PMC4319634.
  35. Fletcher J. W., Djulbegovic B., Soares H. P., Siegel B. A., Lowe V. J., Lyman G. H., Coleman R. E., Wahl R., Paschold J. C., Avril N., Einhorn L. H., Suh W. W., Samson D., Delbeke D., Gorman M., Shields A. F. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J. Nucl. Med.* 2008; 49: 480–508.
  36. Surti S. Radionuclide methods and instrumentation for breast cancer detection and diagnosis. *Semin. Nucl. Med.* 2013; 43: 271–280.
  37. Sun Y., Wei W., Yang H. W., Liu J. L. Clinical usefulness of breast-specific gamma imaging as an adjunct modality to mammography for diagnosis of breast cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013; 40: 450–463.
  38. Weinberg N. Applications for positron emission mammography. *Phys. Med.* 2006; 21(Suppl 1), 132–137.
  39. MacDonald L., Edwards J., Lewellen T., Haseley D., Rogers J., Kinahan P. Clinical imaging characteristics of the positron emission mammography camera: PEM Flex Solo II. *J. Nucl. Med.* 2009; 50: 1666–1675.
  40. Moliner L., Gonzalez A. J., Soriano A., Sanchez F., Correcher C., Orero A., Carles M., Vidal L. F., Barbera J., Caballero L., Seimetz M., Vazquez C., Benlloch J. M. Design and evaluation of the MAMMI dedicated breast PET. *Med. Phys.* 2012; 39: 5393–5404.
  41. Kalinyak J. E., Berg W. A., Schilling K., Madsen K. S., Narayanan D., Tartar M. Breast cancer detection using high-resolution breast PET compared to whole-body PET or PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013 Oct 2 [Epub ahead of print].
  42. Schilling K., Narayanan D., Kalinyak J. E., The J., Velasquez M. V., Kahn S., Saady M., Mahal R., Chrystal L. Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: comparisons with magnetic resonance imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011; 38: 23–36.
  43. Kaufmann M., von Minckwitz G., Mamounas E. P., Cameron D., Carey L. A., Cristofanilli M., Denkert C., Eiermann W., Gnant M., Harris J. R., Karn T., Liedtke C., Mauri D., Rouzier R., Ruckhaeberle E., Semiglazov V., Symmans W. F., Tutt A., Pusztai L. Recommendations from an international consensus 7 conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19: 1508–1516. DOI: 10.1245/s10434-011-2108-2.
  44. Von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J. U., Costa S. D., Eidtmann H., Fasching P. A., Gerber B., Eiermann W., Hilfrich J., Huober J., Jackisch C., Kaufmann M., Konecny G. E., Denkert C., Nekljudova V., Mehta K., Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1796–1804.
  45. Kuerer H. M., Krishnamurthy S., Rauch G. M., Yang W. T., Smith B. D., Valero V. Optimal Selection of Breast Cancer Patients for Elimination of Surgery Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Ann. Surg.* 2017 Oct 23. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002573. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29064904; PubMed Central PMCID: PMC6056325.
  46. Dialani V., Chadashvili T., Slanetz P. J. Role of imaging in neoadjuvant therapy for breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2015 May; 22(5): 1416–1424. DOI: 10.1245/s10434-015-4403-9. Epub 2015 Mar 2. Review. PubMed PMID: 25727555.
  47. Mghanga F. P., Lan X., Bakari K. H., Li C., Zhang Y. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in monitoring the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Clin. Breast Cancer.* 2013; 13: 271–279.
  48. Collarino A., de Koster E. J., Valdés Olmos R. A., de Geus-Oei L.-F., Pereira Arias-Bouda L. M. Is 99mTc-sestamibi Imaging Able to Predict Pathologic Nonresponse to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer? A Meta-analysis Evaluating Current Use and Shortcomings. *Clin. Breast Cancer.* 2018 Feb; 18(1): 9–18. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.06.008.
  49. Fowler A. M. A molecular approach to breast imaging. *J. Nucl. Med.* 2014 Feb; 55(2): 177–180. DOI: 10.2967/jnumed.113.126102. Epub 2014 Jan 16. Review. PubMed PMID: 24434288.
  50. Wang Y., Zhang C., Liu J., Huang G. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012 Jan; 131(2): 357–369. DOI: 10.1007/s10549-011-1780-z. Epub 2011 Sep 30. PubMed PMID: 21960111.
  51. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 2.2018) [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
  52. Menezes G. L., Knuttel F. M., Stehouwer B. L., Pijnappel R. M., van den Bosch M. A. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. *World J. Clin. Oncol.* 2014; 5(2): 61–70.
  53. Schelfhout K., Van Goethem M., Kersschot E., Colpaert C., Schelfhout A. M., Leyman P., Verslegers I., Biltjes I., Van Den Haute J., Gillardin J. P., Tjalma W., Van Der Auwera J. C., Buytaert P., De Schepper A. Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2004 Jun; 30(5): 501–507. PubMed PMID: 15135477.
  54. Ecanow J. S., Abe H., Newstead G. M., Ecanow D. B., Jeske J. M. Axillary staging of breast cancer: what the radiologist should know. *Radiographics.* 2013 Oct; 33(6): 1589–1612. DOI: 10.1148/rg.336125060. Review. PubMed PMID: 24108553.

55. Berg W. A., Zhang Z., Lehner D., Jong R. A., Pisano E. D., Barr R. G., Böhm-Vélez M., Mahoney M. C., Evans W. P., Larsen L. H., Morton M. J., Mendelson E. B., Farria D. M., Cormack J. B., Marques H. S., Adams A., Yeh N. M., Gabrielli G.; ACRIN 6666 Investigators. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA*. 2012 Apr 4; 307(13): 1394–1404. DOI: 10.1001/jama.2012.388. PubMed PMID: 22474203; PubMed Central PMCID: PMC3891886.
56. Lehman C. D., Gatsonis C., Kuhl C. K., Hendrick R. E., Pisano E. D., Hanna L., Peacock S., Smazal S. E., Maki D. D., Julian T. B., DePeri E. R., Bluemke D. A., Schnall M. D.; ACRIN Trial 6667 Investigators Group. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007 Mar 29; 356(13): 1295–1303. Epub 2007 Mar 28. PubMed PMID: 17392300.
57. Moore S. G., Shenoy P. J., Fanucchi L., Tumej J. W., Flowers C. R. Cost-effectiveness of MRI compared to mammography for breast cancer screening in a high risk population. *BMC Health Serv. Res.* 2009 Jan 13; 9: 9. DOI: 10.1186/1472-6963-9-9. PubMed PMID: 19144138; PubMed Central PMCID: PMC2630922.
58. Zhang A., Li P., Liu Q., Song S. Breast-specific gamma camera imaging with (99m)Tc-MIBI has better diagnostic performance than magnetic resonance imaging in breast cancer patients: A meta-analysis. *Hell. J. Nucl. Med.* 2017 Jan-Apr; 20(1): 26–35. DOI: 10.1967/s002449910503. Epub 2017 Mar 20. Review. PubMed PMID: 28315905.
59. Eo J. S., Chun I. K., Paeng J. C., Kang K. W., Lee S. M., Han W., Noh D. Y., Chung J. K., Lee D. S. Imaging sensitivity of dedicated positron emission mammography in relation to tumor size. *Breast*. 2012 Feb; 21(1): 66–71. DOI: 10.1016/j.breast.2011.08.002. Epub 2011 Aug 25. PubMed PMID: 21871801.
60. Schilling K., Narayanan D., Kalinyak J. E., The J., Velasquez M. V., Kahn S., Saady M., Mahal R., Chrystal L. Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: comparisons with magnetic resonance imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2011 Jan; 38(1): 23–36. DOI: 10.1007/s00259-010-1588-9. Epub 2010 Sep 25. PubMed PMID: 20871992; PubMed Central PMCID: PMC3005116.

Поступила 30.10.2018

Received October 30.2018

### Информация о вкладе авторов

- Вернадский Р. Ю. — разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания.
- Медведева А. А. — разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания.
- Гарбуков Е. Ю. — разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания.
- Чернов В. И. — обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи.
- Слонимская Е. М. — обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи.

### Сведения об авторах

**Вернадский Роман Юрьевич\***, аспирант отделения общей онкологии Научно-исследовательского института онкологии,

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: vernadskyi@gmail.com.

**Медведева Анна Александровна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: medvedeva@tnimc.ru.

**Гарбуков Евгений Юрьевич**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: jrmaximum@rambler.ru.

**Чернов Владимир Иванович**, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, заведующий отделением радионуклидной диагностики Научно-исследовательского института онкологии.  
E-mail: chernov@tnimc.ru.

**Слонимская Елена Михайловна**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения общей онкологии Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: slonimskaya@rambler.ru.

### Information about the authors

**Roman Yu. Vernadsky\***, Postgraduate Student, General Oncology Department, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: vernadskyi@gmail.com.

**Anna A. Medvedeva**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: medvedeva@tnimc.ru.

**Evgenii Yu. Garbukov**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, General Oncology Department, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: jrmaximum@rambler.ru.

**Vladimir I. Chernov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Innovation, Head of Department, Nuclear Medicine Department, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: chernov@tnimc.ru.

**Elena M. Slonimskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, General Oncology Department, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: slonimskaya@rambler.ru.

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / CLINICAL INVESTIGATIONS

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-54-61>  
УДК 616.127-005.8-082.3/5



## QUALITY OF CARE FOR PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST SEGMENT ELEVATION. REAL CLINICAL PRACTICE OF THE SIBERIAN INVASIVE CENTER

S. V. Demianov<sup>1\*</sup>, A. G. Syrkina<sup>1</sup>, E. V. Vyshlov<sup>1, 2</sup>, I. V. Maximov<sup>1</sup>, A. E. Baev<sup>1</sup>, V. A. Markov<sup>1, 2</sup>,  
R. S. Karpov<sup>1, 2</sup>, V. V. Ryabov<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> Siberian State Medical University,  
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

**Background.** There are many quality indicators for evaluation of quality of care in patients with myocardial infarction in the USA and Europe, but no such indicators exist in Russia.

**Material and Methods.** This retrospective study included 475 STEMI patients, admitted within the first 12 hours during 2016. The baseline characteristics and treatment of our STEMI patients were compared with the OPERA register (France). The quality of care in STEMI patients was assessed using the quality criteria of the Association of Acute Cardiovascular Care of the European Society of Cardiology. Thrombolytic therapy, primary PCI, cardiogenic shock, pulmonary edema, acute LV aneurysm, and acute psychotic disorders were endpoints for a comparative assessment of quality of care in different age groups.

**Results.** The following was more frequent among patients of our center: female, history of MI, hypertension, dyslipidemia and smoker. Our patients were less likely to receive primary PCI and GP IIb/IIIa inhibitor, but more often thrombolytic therapy, LMWH, aspirin, inhibitor P2Y<sub>12</sub>, beta-blocker, ACEI/ARBs and statins. All eligible STEMI patients received reperfusion and recommended medication, but hospital mortality was higher than in the OPERA register (7.4% versus 4.6%;  $p < 0.05$ ). Senile STEMI patients are less likely to undergo invasive reperfusion due to severe comorbidity, dementia and acute psychotic disorders, which leads to a manifold increase in hospital mortality.

**Conclusion.** It is necessary to develop new devices for PCI of calcinated lesions, and methods for neuroprotection to overcome the existing barriers to ensure high-tech care in senile STEMI patients.

**Keywords:** myocardial infarction with ST elevation, senile age, quality of medical care

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Demianov S. V., Syrkina A. G., Vyshlov E. V., Maximov I. V., Baev A. E., Markov V. A., Karpov R. S., Ryabov V. V. Quality of Care for Patients with Myocardial Infarction with ST Segment Elevation. Real Clinical Practice of the Siberian Invasive Center. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 54–61. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-54-61>

## КАЧЕСТВО ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST. РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА СИБИРСКОГО ИНВАЗИВНОГО ЦЕНТРА

С. В. Демьянов<sup>1\*</sup>, А. Г. Сыркина<sup>1</sup>, Е. В. Вышлов<sup>1, 2</sup>, И. В. Максимов<sup>1, 2</sup>, А. Е. Баев<sup>1</sup>, В. А. Марков<sup>1, 2</sup>,  
Р. С. Карпов<sup>1, 2</sup>, В. В. Рябов<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2



**Введение.** В США и Европе существует много критериев для оценки качества оказания медицинской помощи пациентам с инфарктом миокарда. Российские сравнительные исследования по оценке качества оказания помощи в соответствии с указанными критериями отсутствуют.

**Материал и методы.** В данное ретроспективное исследование включено 475 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, поступивших в первые 12 ч от начала инфаркта миокарда в 2016 г. Клинико-anamnestические характеристики пациентов отделения неотложной кардиологии и проводимое лечение сравнили с данными регистра OPERA (Франция). Качество оказания медицинской помощи пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в нашем центре оценивалось согласно критериям качества Ассоциации специалистов по экстренной сердечно-сосудистой помощи Европейского общества кардиологов. Для сравнительной оценки качества оказания помощи пациентам различных возрастных групп конечными точками были приняты частота использования тромболитической терапии и первичного чрескожного коронарного вмешательства, частота развития кардиогенного шока, отека легких, острой аневризмы левого желудочка и острых психотических расстройств.

**Результаты и обсуждение.** Среди пациентов нашего отделения чаще встречались женский пол, инфаркт миокарда в анамнезе, гипертоническая болезнь, дислипидемия и курение. У нас реже проводится первичное чрескожное коронарное вмешательство и реже назначаются блокаторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, чаще проводится тромболитическая терапия и назначаются *низкомолекулярные гепарины*, аспирин, ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов, бета-адреноблокаторы, иАПФ/АРА и статины. Все подходящие пациенты подверглись реперфузионным вмешательствам и получили оптимальную медикаментозную терапию, однако госпитальная летальность оказалась существенно выше, чем в регистре OPERA (7,4 против 4,6%;  $p < 0,05$ ). Пациенты старческого возраста реже получали реперфузионные вмешательства из-за тяжелой коморбидности, деменции и острых психотических расстройств, что закономерно привело к существенно большей летальности.

**Заключение.** Необходима разработка новых методик для выполнения чрескожного коронарного вмешательства кальцинированных стенозов и методов нейропротекции для повышения доступности высокотехнологичной помощи пациентам старческого возраста.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, старческий возраст, качество медицинской помощи

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Для цитирования:** Демьянов С. В., Сыркина А. Г., Вышлов Е. В., Максимов И. В., Баев А. Е., Марков В. А., Карпов Р. С., Рябов В. В. Качество оказания помощи пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Реальная клиническая практика Сибирского инвазивного центра. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 54–61. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-54-61>

## Introduction

Currently, myocardial infarction (MI) continues to be the main cause of morbidity, mortality and disability of the adult population of most countries in the world [1]. In recent years, there has been a significant progress in the treatment of ACS, mainly due to the modification of treatment strategies, the improvement of methods of invasive intervention, the organization of vascular centers and the development of patient routing [2]. However, according to the Russian registry RECORD, hospital mortality in STEMI in Russian hospitals remains very high — 16.7% [3]. It is significantly higher than in Western Europe. In particular, the hospital mortality in the OPERA register (France) is 4.6% [4]. What is the reason for this difference? To answer this question, it is necessary to compare the clinical and anamnesic characteristics of patients and the quality of care for STEMI in Russian vascular centers and hospitals in Western Europe.

The issues of assessing the quality of medical care were first mentioned in the report of the Institute of Medicine in the USA in 2001. The first set of quality indicators or performance measures for AMI published by the ACC/AHA was released in 2006 and updated in 2008, and a position paper specific to coronary reperfusion published in 2008. The Association of Acute Cardiovascular Care of the European Society of Cardiology in November 2016 also published the criteria developed for assessing the quality of care in patients with MI across Europe [5]. Comparative studies of the quality of

care in accordance with the specified criteria have not been carried out in Russia.

Elderly patients make a predominant contribution to the hospital mortality rate. Senile patients are also less likely to receive invasive intervention. What are the reasons for this? Is it possible to overcome this? It is necessary to analyze the quality of medical care for patients with STEMI in different age groups.

The aim of this work was to compare the clinical and anamnesic characteristics, reperfusion procedures and medication of patients in the Emergency Cardiology Department of the Cardiology Research Institute (Tomsk, Russia) and the OPERA register (France), to assess the quality of emergency medical care for STEMI patients in the Emergency Cardiology Department according to the quality criteria of the Association of Acute Cardiovascular Care of the European Society of Cardiology, to determine the availability of different treatment strategies for patients of different age groups, to identify existing technological barriers in the care of patients with STEMI.

## Material and Methods

With a population of around 500 thousand people the city of Tomsk is located in the south of Western Siberia. Our Department of Emergency Cardiology provides emergency medical care to patients with ACS in the 24/7 mode (round the clock and daily) as a tertiary invasive center. The intensive

care unit is designed for 12 patients and is equipped with everything necessary to provide emergency care in case of the development of acute cardiac, respiratory or renal failure. The therapy of shock was performed according to acid-base state and central hemodynamics parameters, which were controlled by direct methods (central venous catheterization with central venous pressure monitoring, radial artery catheterization with blood pressure monitoring). Intra-aortic balloon counterpulsation (Maquet CS 300, Sweden) and artificial lung ventilation (Maquet Servo-s, Sweden) were performed if necessary. Coronary angioplasty is performed on the Artis One (Siemens, Germany). The blood flow in coronary arteries is determined by TIMI [6].

This retrospective study included 475 patients with myocardial infarction with ST elevation (STEMI), admitted within the first 12 hours from the onset of myocardial infarction (MI) in 2016. The quality of care in patients with STEMI was evaluated according to the quality criteria of the Association of Acute Cardiovascular Care of the European Society of Cardiology [5]. For a comparative assessment of the quality of care in patients of different age groups, the endpoints were the frequency of use of thrombolytic therapy and primary PCI, the incidence of cardiogenic shock, pulmonary edema, acute LV aneurysm, and acute psychotic disorders.

To estimate the normality of the distribution, the Kolmogorov-Smirnov and Lilliefors criteria were used. Qualitative data are presented as frequency of occurrence (in percent),

quantitative data are presented as mean  $\pm$  standard deviation (in the case of a normal distribution) or as the median and interquartile range. The processing of the received data was carried out using the Statistica 10.0 software package. To compare the groups by qualitative characteristics, chi-square, Pearson's criterion and Fisher's exact test were used. Quantitative data were analyzed using Mann-Whitney U-test for comparison of two independent groups and Kruskal-Wallis test with multiple comparisons procedure for comparison of multiple independent groups. The difference was considered statistically significant when  $p$  was below 0.05.

## Results

Clinical and anamnestic characteristics of patients with STEMI, reperfusion therapy, medication and hospital mortality in our center versus OPERA register are presented in Table 1.

There were fewer men among the patients of Tomsk center whereas history of MI, hypertension, dyslipidemia and smoking were more frequent indicators. Patients did not differ in age, frequency of diabetes and received adequate recommendations for secondary prevention at discharge. Patients of Tomsk center are less likely to have primary PCI, more often thrombolytic therapy, fewer GP IIb/IIIa inhibitor (probably due to rarer primary PCI), but LMWH, aspirin, inhibitor P2Y12, beta-blocker, ACE inhibitors / Angiotensin II antagonist and statin were more often prescribed.

Table 1

### Clinical and anamnestic characteristics of patients with STEMI, reperfusion therapy and secondary prevention at discharge

Indicator	Tomsk (n=475), n (%)	OPERA (n=1476), n (%)
Age (years)	63.5 $\pm$ 12.4	64 $\pm$ 14
Male*	320 (67.4)	1137 (77.0)
History of MI*	129 (27.2)	159 (10.8)
Hypertension*	440 (92.6)	649 (44.0)
Dyslipidemia*	365 (76.8)	731 (49.5)
Current smoker / previous smoker*	280 (58.9)	583 (39.6)
Diabetes	86 (18.1)	255 (17.3)
Thrombolytic therapy*	236 (49.7)	426 (28.9)
Primary PCI*	124 (26.1)	1047 (71.0)
Indirect signs of spontaneous reperfusion at admission	79 (16.6)	
Neither reperfusion therapy nor indirect signs of spontaneous reperfusion at admission	36 (7.6)	
GP IIb/IIIa inhibitor*	54 (11.4)	358 (24.3)
Low molecular weight heparins*	384 (80.8)	611 (41.4)
Aspirin*	454 (95.6)	1340 (90.8)
Inhibitor P2Y12*	466 (98.1)	1152 (78.0)
Beta-blocker*	430 (90.5)	1188 (80.5)
ACE-inhibitor / Angiotensin II antagonist*	383 (80.6)	884 (59.9)
Statin*	462 (97.3)	1209 (81.9)
atorvastatin (30,8 $\pm$ 10,8 mg)	358 (77.5)	
rosuvastatin (14,6 $\pm$ 6,8 mg)	104 (22.5)	
Hospital mortality*	35 (7.4)	70 (4.6)

Note: \*  $p < 0.05$ .

Thus, patients received medication according to the current recommendations. Necessary drugs were not prescribed or administered in a smaller dose because of contraindications or undesirable effects. At the same time, hospital mortality in our department was significantly higher: 7.4% compared to 4.6% ( $p < 0.05$ ) in the OPERA register.

The mean time from the onset of symptoms to admission was 177 (120; 275) minutes. Among patients with ST elevation at pre-hospital, 16.6% patients ( $n=79$ ) had indirect signs of spontaneous reperfusion at admission (relief of pain and return of ST to isoline without the use of thrombolytic therapy). Thrombolytic therapy was performed pre-hospital in 208 of 236 patients (88.1%). Tenecteplase was used in 86.9% ( $n=205$ ). Thrombolytic therapy in the hospital was performed if it was impossible to perform a primary PCI ( $n=28$ ), and the average door-to-needle interval was 26.7+10.3 minutes. The reperfusion of infarct-related coronary artery (indirect signs) was observed in 78.8% after 90 (60; 90) minutes. Rescue PCI was performed in 43 out of 50 patients without reperfusion after thrombolytic therapy. The remaining 7 patients without signs of reperfusion did not undergo PCI because of an extremely severe condition ( $n=1$ ), technical difficulties (diagnostic angiography did not lead to PCI in 5 patients) or patient refusal ( $n=1$ ).

Most patients (229 of 265) with indirect signs of coronary reperfusion (both after thrombolytic therapy and spontaneous) were sent to coronary angiography within 24 hours. PCI was performed in 182 (79.5%) of 229 patients. The main reasons for refusing to undergo invasive intervention were severe cognitive impairment, active gastrointestinal bleeding and patient refusal. The door-to-balloon interval for primary PCI was 62 (55; 80) minutes.

Thus, 419 (88.2%) of 475 STEMI patients hospitalized in the first 12 hours from the onset of myocardial infarction were subjected to coronary angiography. PCI was performed in 349 (73.5%) of STEMI patients with stenting in 327 (93.7%). It should be noted that in 70 patients diagnostic angiography did not lead to percutaneous revascularization of the myocardium. The most common cause of failure to perform PCI was multivessel diffuse coronary artery disease with severe calcification with a TIMI 2–3 blood flow in the infarct-related coronary artery or a small diameter of the artery. Only 10 of these patients underwent CABG surgery within 2 weeks after admission.

The results of the assessment of the quality of emergency medical care for STEMI patients in the Emergency Cardiology Department according to the quality criteria of the Association of Acute Cardiovascular Care of the European Society of Cardiology are presented in Table 2.

One of the goals of this work was to determine the availability of reperfusion in patients of different age groups.

All patients were divided into 3 groups:

- Group 1 — patients up to 65 ( $n=277$ ),
- Group 2 — patients between 65 and 75 ( $n=86$ ),
- Group 3 — patients 75 years and older ( $n=112$ ).

Clinical and anamnestic characteristics of patients with STEMI from different age groups are presented in Table 3.

The groups differed by gender and number of smokers (current smokers or previous smokers). In group 3 hypertension, a prior myocardial infarction, and anteroposterior myocardial damage were more common. Obesity was more common in group 2, and diabetes was less common in group 1.

The reperfusion interventions and the results of treatment of patients of different age groups with STEMI are presented in Table 4.

Elderly patients were less likely to receive TLT and PCI, patients in this group more often developed a severe left ventricular failure (cardiogenic shock, pulmonary edema) and psychotic disorders. All this naturally led to a significantly greater mortality.

## Discussion

The Department of Emergency Cardiology serves as a tertiary invasive cardiovascular center and is a part of the network organization. It has a single emergency telephone number and prescribed algorithms for immediate transfer of STEMI patients to a center with catheterization laboratory facilities. The register of patients with ACS treated in the department is maintained, the door-to-needle and door-to-balloon intervals are recorded, and the employees of the department take part in the National registers (RECORD) and in the European register of the EURObservational Research Program Surveys and Registries. Thus, only the pre-hospital activation of the angiographic laboratory is absent in terms of the first quality criterion (organization of the Tomsk center). The door-to-balloon interval for primary PCI is 62 which does not meet the recommended [7]. Recently, relevant regulatory documents have been prepared that will allow the introduction of prehospital activation of the angiographic laboratory in order to reduce the door-to-balloon interval to the recommended value.

All eligible STEMI patients received reperfusion interventions and adequate medication. The risk of ischemic events development, risk of bleeding, the rate of glomerular filtration, the functional class of heart failure, and the LV ejection fraction are determined in all STEMI patients.

It should be noted that statins were not prescribed to all patients and not always in high doses due to the development of side effects or because of intolerance. Attention is drawn to the rare use of ticagrelor (37.9%). Even taking into account contraindications to ticagrelor in some patients, the frequency of prescribing this drug in the invasive center with PCI in 73.5% of patients should be significantly higher.

The sixth quality indicator concerns patient satisfaction, including pain control, the completeness of the information provided by doctors and nurses (about the disease, the risks and benefits of the prescribed therapy, available rehabilitation programs, modifiable risk factors and information regarding what to do in case of recurrence of symptoms). This information should be collected regularly from all patients. Such surveys will help identify and eliminate existing defects at various stages of management and make it patient oriented.

The frequency of primary PCI in our center was significantly lower than in the OPERA register, but the overall rate



**Table 2**  
**Indicators of quality of care for STEMI patients**

Quality indicator	Recommended by ESC	Tomsk
1.1. Centre organisation. Main quality indicator: the centre should be part of a network organisation with written protocols for rapid and efficient management	Single emergency phone number for the patient to be connected with a medical system for triage	Yes
	Pre-hospital interpretation of ECG for diagnosis and decision for immediate transfer to a centre with catheterisation laboratory facilities	Yes
	Pre-hospital activation of the catheterisation laboratory	No
1.2. Centre organisation. Secondary quality indicator: routine assessment of relevant times for the reperfusion process in STEMI patients	call to first medical contact	Yes
	first medical contact to door	Yes
	door to arterial access	Yes
1.3. Centre organisation. Secondary quality indicator:	the centre should participate in a regular registry or programme for quality assessment	Yes (RECORD registry, EURObservational Research Programme Surveys and Registries)
2.1. Reperfusion-invasive strategy. Main quality indicator: proportion of STEMI patients reperfused among those eligible (onset of symptoms to diagnosis <12h without contraindications or patient refusal)	100%	92.4%
2.2. Reperfusion-invasive strategy. Main quality indicator: proportion of patients with timely reperfusion	For patients treated with fibrinolysis: <30 min from First Medical Contact FMC to needle	Yes
	For patients treated with primary PCI and admitted to centers with catheterization laboratory facilities: <60 min from door-to-arterial access for reperfusion with PCI	No (62 min)
3. In hospital risk assessment. Main quality indicator: proportion of patients admitted with STEMI who have bleeding risk assessment using the CRUSADE bleeding score at admission and assessment of LVEF before discharge	The CRUSADE bleeding score should be assessed and the numerical value of the score recorded for all patients admitted with STEMI	Yes
	LVEF should be assessed and the numerical value recorded for all patients admitted with STEMI	Yes
4.1. Anti-thrombotics during hospitalization. Main quality indicator: proportion of patients with 'adequate P2Y12 inhibition'	For ticagrelor: AMI patients without a previous haemorrhagic stroke, high bleeding risk, fibrinolysis or oral anticoagulation	Yes
	For clopidogrel: no indication for ticagrelor and no high bleeding risk	Yes
4.2. Anti-thrombotics during hospitalization. Secondary quality indicator: proportion of patients discharged on dual antiplatelet therapy	All STEMI patients should be discharged on dual antiplatelet therapy (if there are no clear and documented contraindications)	Yes
5.1. Secondary prevention-discharge treatment. Main quality indicator: proportion of patients with AMI discharged on statins, unless contraindicated, at high intensity	atorvastatin ≥40 mg rosuvastatin ≥20 mg	Yes
5.2. Secondary prevention-discharge treatment. Secondary quality indicator: proportion of patients with AMI and clinical evidence of heart failure or a LVEF 0.40 who are discharged on ACEI (or ARBs if intolerant of ACEI) unless contraindicated	All STEMI patients with clinical evidence of heart failure or a LVEF ≤0.40 should be discharged on ACEI / ARBs (if there are no hypotension, acute renal failure, hyperkalaemia, contraindications, refusal, side effects or allergy)	Yes
5.3. Secondary prevention-discharge treatment. Secondary quality indicator: proportion of patients with AMI and clinical evidence of heart failure or an LVEF 0.40 who are discharged on beta-blockers, unless contraindicated	All STEMI patients with clinical evidence of heart failure or a LVEF 0.40 should be discharged on beta-blockers (if there is no evidence of a low output state, increased risk for cardiogenic shock, PR interval >0.24 s, second- or third-degree heart block, active asthma, or reactive airways disease)	Yes
6.1. Patient satisfaction. Main quality indicator: feedback regarding the patient's experience systematically collected in an organized way from all patients. It should include the following points:	Pain control.	Partially
	Explanations provided by doctors and nurses (about the coronary disease, the benefit/risk of the discharge treatment, and medical follow-up). Discharge information regarding what to do in case of recurrence of symptoms and recommendation to attend a cardiac rehabilitation programme (including smoking cessation and diet counselling)	

Table 3

## Clinical and anamnestic characteristics of patients with STEMI from different age groups

Indicator	Quantity (n=475), n (%)		
	Group 1 (n=277)	Group 2 (n=86)	Group 3 (n=112)
Male*	230 (83.0)	51 (59.3)	39 (34.8)
Inferior MI	136 (49.1)	47 (54.7)	47 (42.0)
Anterior MI	136 (49.1)	36 (41.9)	51 (45.5)
Antero-Inferior MI <sup>†</sup>	5 (1.8)	3 (3.5)	14 (12.5)
History of MI <sup>§</sup>	65 (23.5)	24 (27.9)	40 (35.7)
Risk factors:			
Hypertension <sup>§</sup>	247 (89.2)	82 (95.3)	111 (99.1)
Dyslipidemia	217 (78.3)	66 (76.7)	82 (73.2)
Current smoker / previous smoker*	220 (79.4)	41 (47.7)	19 (17.0)
Obesity <sup>†</sup>	97 (35.0)	36 (41.9)	30 (26.8)
Diabetes <sup>#</sup>	38 (13.7)	25 (29.1)	23 (20.5)

Note: \*  $p < 0.05$  between 1 and 2, between 2 and 3, between 1 and 3; <sup>†</sup>  $p < 0.05$  between 3 and 1, between 3 and 2; <sup>§</sup>  $p < 0.05$  between 3 and 1; <sup>†</sup>  $p < 0.05$  between 2 and 3; <sup>#</sup>  $p < 0.05$  between 1 and 2.

Table 4

## The reperfusion interventions and the results of treatment of patients of different age groups with STEMI

Indicator	Quantity (n=475), n (%)		
	Group 1 (n=277)	Group 2 (n=86)	Group 3 (n=112)
Thrombolytic therapy <sup>†</sup>	153 (55.2)	41 (47.7)	42 (37.5)
All PCI*	216 (78.0)	66 (76.7)	67 (59.8)
Primary PCI	66 (23.8)	26 (30.2)	32 (28.6)
Diagnostic angiography without PCI	43 (15.5)	10 (11.6)	17 (15.2)
Without thrombolytic therapy and PCI*	13 (4.7)	5 (5.8)	18 (16.1)
Complications of MI:			
Cardiogenic shock <sup>1</sup>	20 (7.2)	10 (11.6)	16 (14.3)
Pulmonary edema <sup>2</sup>	16 (5.8)	11 (12.8)	24 (21.4)
Acute aneurysm of the left ventricle	18 (6.5)	6 (7.0)	11 (9.8)
Psychotic disorders*	3 (1.1)	2 (2.3)	17 (15.2)
Recurrent MI	14 (5.1)	7 (8.1)	7 (6.25)
Hospital mortality*	11 (4.0)	6 (7.0)	18 (16.1)

Note: \*  $p < 0.05$  between 1 and 3, между 2 and 3; <sup>1</sup>  $p < 0.05$  between 1 and 3; <sup>2</sup>  $p < 0.05$  between 1 and 2, between 1 and 3.

of reperfusion measures was quite high — 92.4%. Therefore, it is likely that the higher hospital mortality in our center was due to severe comorbidity background of patients at admission, that is, the more frequent hypertension, dyslipidemia, smoking and history of MI.

It should be recognized that the treatment of senile age patients with STEMI is a really difficult task. Hypertension, prior myocardial infarction, and anteroposterior myocardial damage are more common in senile patients, which leads to severe left ventricular failure and acute psychotic disorders. Psychotic disorders make it impossible to identify the onset of myocardial infarction and possible contraindications for PCI or TLT. It seems to us that it is psychiatric disorders that limit the scope of reperfusion interventions in senile patients.

In this regard, the development of techniques for neuroprotection may help in the reduction of psychoses and increase the accessibility of PCI for the elderly.

*Limitations.* This study is retrospective. Evaluation of quality of care patients with myocardial infarction using the quality criteria of the Association of Acute Cardiovascular Care of the European Society of Cardiology can be recommended only to invasive centers with 24/7 operating mode.

### Conclusion

In comparison with the French OPERA register, our patients more frequently had hypertension, dyslipidemia, smoking, and history of MI; they less often received primary PCI and more often TLT. The total rate of reperfusion meas-

ures was 92.4%. Hospital mortality in our center was higher than in the OPERA register: 7.4% versus 4.6% ( $p < 0.05$ ).

Our STEMI patients received all the high quality emergency medical care necessary in a timely manner, according to the quality criteria of the Association of Acute Cardiovascular Care of the European Society of Cardiology.

STEMI patients of senile age were less likely to undergo invasive reperfusion interventions due to severe comorbidity background, including dementia and acute psychotic disorders, which lead to a manifold increase in hospital mortality.

It is necessary to develop new devices or techniques for PCI in case of severe multivessel coronary lesions with severe calcification, as well as the development of techniques for neuroprotection in order to overcome the existing barriers in providing emergency high-tech medical care to senile STEMI patients.

*This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or non-profit sectors.*

## References/Интерпретация

- Roger V. L., Go A. S., Lloyd-Jones D. M., Benjamin E. J., Berry J. D., Borden W. B., Bravata D. M., Dai S., Ford E. S., Fox C. S., Fullerton H. J., Gillespie C., Hailpern S. M., Heit J. A., Howard V. J., Kissela B. M., Kittner S. J., Lackland D. T., Lichtman J. H., Lisabeth L. D., Makuc D. M., Marcus G. M., Marelli A., Matchar D. B., Moy C. S., Mozaffarian D., Mussolino M. E., Nichol G., Paynter N. P., Soliman E. Z., Sorlie P. D., Sotoodehnia N., Turan T. N., Virani S. S., Wong N. D., Woo D., Turner M. B.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics 2012 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125(1): 2–220. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
- Markov V. A., Ryabov V. V., Maximov I. V., Vyshlov E. V., Demyanov S. V., Syrkina A. G., Belokopytova N. V., Shurupov V. S., Oyunarov E. O., Maximov A. I., Vasilyev A. G. Yesterday, today, tomorrow in the diagnosis and treatment of myocardial infarction. *Siberian Medical Journal*. 2011; 2: 8–13 (In Russ).
- Erlikh A. D., Gratsiansky N. A., Participants of the RECORD registry. Independent registry of acute coronary syndromes RECORD. In hospital patients characteristic. *Atherothrombosis*. 2009; 1: 105–119.
- Montalescot G., Dallongeville J., Belle E. V., Rouanet S., Baulac C., Degrandart A., Vicaut E., STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry) *Eur. Heart J.* 2007; 28(12): 1409–1417. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm031.
- Schiele F., Gale C. P., Bonnefoy E., Capuano F., Claeys M. J., Danchin N., Fox K. A. A., Huber K., Iakobishvili Z., Lettino M., Quinn T., Gimenez M. R., Botker H. E., Swahn E., Timmis A., Tubaro M., Vrints Ch., Walker D., Zahger D., Zeymer U., Bueno H. Quality indicators for acute myocardial infarction: A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur. Heart J.: Acute Cardiovasc. Care*. 2017 Feb; 6(1): 34–59. DOI: 10.1177/2048872616643053. Epub 2016 Sep 20.
- Cannon C. P., McCabe C. H., Diver D. J., Herson S., Greene R. M., Shah P. K., Sequeira R. F., Leya F., Kirshenbaum J. M., Mago-rien R. D., Palmeri S. T., Davis V., Gibson C. M., Poole W. K., Braunwald E. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 1602–1610.
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2018 January 7; 39(Issue 2), 119–177. DOI: org/10.1093/eurheartj/ehx393.

Послупила 27.11.2018  
Received November 27.2018

## Information about the contribution of the authors

- Demianov Sergei V. — author of the idea, data analysis and interpretation, manuscript preparation for printing.  
Syrkina Anna G. — data analysis and interpretation.  
Vyshlov Evgeniy V. — verification of critical intellectual content.  
Maximov Ivan V. — verification of critical intellectual content.  
Baev Andrey E. — performing PCI, verification of critical intellectual content.  
Markov Valentin A. — final approval of the manuscript for publication.  
Karpov Rostislav S. — final approval of the manuscript for publication.  
Ryabov Vyacheslav V. — development of the concept and design of the manuscript, verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication.

## Information about the authors

**Sergei V. Demianov\***, PhD, Head of the Emergency Cardiology Department, Research Fellow of the Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: svd@cardio-tomsk.ru.

**Anna G. Syrkina**, PhD, Research Fellow of the Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: sag@cardio-tomsk.ru.

**Evgeniy V. Vyshlov**, DM, Leading Research Fellow of the Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor of Cardiology Department, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation.  
E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

**Ivan V. Maximov**, DM, Leading Research Fellow of the Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: miv@cardio-tomsk.ru.

**Andrey E. Baev**, PhD, Head of the Division of Interventional Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: stent111@mail.ru.

**Valentin A. Markov**, DM, Professor, Leading Research Fellow of the Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor of Cardiology Department, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation.  
E-mail: markov@cardio-tomsk.ru.

**Rostislav S. Karpov**, DM, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: karpov@cardio-tomsk.ru.



**Vyacheslav V. Ryabov**, DM, Professor, Scientific Director of the Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Cardiology Department, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation.  
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

### Сведения об авторах

**Демьянов Сергей Витальевич\***, канд. мед. наук, заведующий отделением неотложной кардиологии, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: svd@cardio-tomsk.ru.

**Сыркина Анна Геннадьевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: sag@cardio-tomsk.ru.

**Вышлов Евгений Викторович**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет.  
E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

**Максимов Иван Вадимович**, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии,

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: miv@cardio-tomsk.ru.

**Басв Андрей Евгеньевич**, канд. мед. наук, заведующий отделением рентген-хирургических методов диагностики и лечения, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: stent111@mail.ru.

**Марков Валентин Алексеевич**, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет.  
E-mail: markov@cardio-tomsk.ru.

**Карпов Ростислав Сергеевич**, д-р мед. наук, профессор, академик Российской академии наук, научный руководитель Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры факультетской терапии Сибирского государственного медицинского университета.  
E-mail: karpov@cardio-tomsk.ru.

**Рябов Вячеслав Валерьевич**, д-р мед. наук, руководитель отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет.  
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

## СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ МАНУАЛЬНОЙ ТРОМБОАСПИРАЦИИ И ПРЯМОГО СТЕНТИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И ТОТАЛЬНОЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ИНФАРКТ-СВЯЗАННОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

И. С. Бессонов\*, В. А. Кузнецов, И. П. Зырянов, С. С. Сапожников

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

**Цель:** анализ эффективности и безопасности проведения мануальной тромбоаспирации в сравнении с прямым стентированием у пациентов с полной тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии.

**Материал и методы.** Из 1297 пациентов, включенных в госпитальный регистр первичных чрескожных коронарных вмешательств, в анализ было включено 227 больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и тотальной тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии, у которых после проведения коронарного проводника через зону окклюзии определялось частичное или полное восстановление коронарного кровотока, что технически позволяло выполнить прямое стентирование без проведения баллонной преддилатации или мануальной тромбоаспирации. В основную группу исследования были включены 25 пациентов, которым перед проведением стентирования выполняли мануальную тромбоаспирацию. Группу сравнения составили 202 пациента, которым было выполнено прямое стентирование. Группы были сопоставимы по полу и возрасту, основным клиническим и ангиографическим характеристикам.

**Результаты.** При анализе госпитальных результатов вмешательств между сравниваемыми группами не было выявлено статистически значимых различий. В группе, где выполнялась тромбоаспирация, чаще развивался феномен no-reflow (8 против 3,5%,  $p=0,259$ ), при этом не определялось случаев смерти и развития основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE), однако эта разница была статистически незначима. Также в сравниваемых группах не определялось случаев тромбоза стентов.

**Заключение.** Проведение предварительной мануальной тромбоаспирации в сравнении с прямым стентированием у пациентов с полной тромботической окклюзией инфаркт-связанной артерии статистически значимо не влияет на госпитальные результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, прямое стентирование, мануальная тромбоаспирация, первичные чрескожные коронарные вмешательства

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Для цитирования:** Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Зырянов И. П., Сапожников С. С. Сравнение результатов мануальной тромбоаспирации и прямого стентирования в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и тотальной тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 62–68. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-62-68>

## COMPARISON OF MANUAL THROMBUS ASPIRATION WITH DIRECT STENTING IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION AND TOTALLY OCCLUDED CULPRIT ARTERIES

I. S. Bessonov\*, V. A. Kuznetsov, I. P. Zyrianov, S. S. Sapozhnikov

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

**The aim** of this study was to evaluate the efficacy and safety of the manual thrombus aspiration in comparison with direct stenting in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and totally occluded culprit arteries.

**Material and Methods.** Data were collected from the hospital database, which contained information about 1297 patients with STEMI who were admitted to the coronary care unit and underwent primary percutaneous coronary interventions. A total of 227 patients with totally occluded culprit arteries and partially or completely restored blood flow after wiring were included in the analysis. Altogether 25 patients after manual thrombus aspiration were compared with 202 patients after direct stenting. The groups were comparable by gender and age, and by the main clinical and angiographic characteristics.

**Results.** There were no differences in in-hospital outcomes. In the thrombus aspiration group, the rate of no-reflow phenomenon was higher insignificantly (8 vs 3.5%,  $p=0.259$ ). There were no incidences of death and major adverse cardiac events in the thrombus aspiration group. No cases of stent thrombosis were registered in either of group.

**Conclusion.** The manual thrombus aspiration strategy in comparison with direct stenting in patients with STEMI and totally occluded culprit artery was not associated with improved clinical and procedural in-hospital outcomes.

**Keywords:** myocardial infarction, direct stenting, manual thrombus aspiration, primary percutaneous coronary intervention

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Bessonov I. S., Kuznetsov V. A., Zyrianov I. P., Sapozhnikov S. S. Comparison of Manual Thrombus Aspiration with Direct Stenting in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Totally Occluded Culprit Arteries. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 62–68. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-62-68>

## Введение

Согласно современной доказательной базе, проведение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) является ведущей стратегией реперфузии и сопровождается значительным снижением смертности [1, 2]. Учитывая ежегодно увеличивающееся количество проводимых в Российской Федерации первичных ЧКВ, разработка и поиск новых подходов к проведению вмешательств, позволяющих увеличить эффективность и снизить количество осложнений, представляется особенно актуальным [3].

Некоторое время назад для применения в клинической практике был предложен способ мануальной тромбоаспирации, позволяющий перед имплантацией стента удалить тромботические массы из коронарной артерии. Несмотря на теоретические преимущества этой методики, данные клинических испытаний характеризовались неоднозначными результатами. В двух крупных рандомизированных исследованиях метод мануальной тромбоаспирации не имел доказанных преимуществ, что позволило Европейскому обществу кардиологов определить данную методику как не рекомендованную для рутинного применения (класс рекомендаций III, уровень доказательности A) [1, 4, 5]. Однако в ряде клинических ситуаций метод мануальной тромбоаспирации остается достаточно востребованным и позволяет улучшить результаты вмешательств. Так, при наличии полной тромботической окклюзии инфаркт-связанной артерии предварительное удаление тромба характеризуется лучшими показателями реперфузии и снижением смертности [6]. В то же время было показано, что проведение прямого стентирования в сравнении со стентированием после баллонной преддилатации у пациентов с полной тромботической окклюзией инфаркт-связанной артерии характеризуется лучшими результатами [7]. Однако на сегодня в доступной литературе отсутствуют публикации, где проводи-

лось бы сравнение методик мануальной тромбоаспирации и прямого стентирования в ситуациях, когда оба метода могут быть использованы. Цель настоящей работы: анализ эффективности и безопасности проведения мануальной тромбоаспирации в сравнении с прямым стентированием у пациентов с полной тромботической окклюзией инфаркт-связанной артерии.

## Материал и методы

В анализе были использованы данные госпитального регистра ЧКВ у пациентов с ОИМпST, выполненных в Тюменском кардиологическом научном центре в период с 2006 по 2015 г. Тюменский кардиологический научный центр принимает пациентов из двух административных округов Тюмени (общее население административных округов — 332 832 человека) в круглосуточном режиме.

Из 1297 пациентов в анализ было включено 227 больных с тотальной тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии, у которых после проведения коронарного проводника через зону окклюзии определялось восстановление кровотока по артерии до ТМ1 1 (частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии) и более, что технически позволяло выполнить прямое стентирование без проведения баллонной преддилатации или мануальной тромбоаспирации.

В основную группу исследования были включены 25 пациентов, которым перед проведением стентирования выполняли мануальную тромбоаспирацию.

Группу сравнения составили 202 пациента, которым было выполнено прямое стентирование.

Выбор метода реваскуляризации проводился по решению рентген-эндоваскулярного хирурга. Мануальную тромбоаспирацию выполняли в период с 2012 по 2015 г., в то время, когда этот метод относился к IIa классу рекомендаций Европейского и Американского кардиологических обществ [8, 9]. Использовали аспирационные катетеры DiverTM (Invatec), QuickCat (Spectranetics). Аспирацию тромба начинали проводить на 2 см проксимальнее от



места тромбоза. Затем аспирационный катетер медленно продвигали до дистальных сегментов артерии с одновременным проведением аспирации. Процедуру повторяли несколько раз до максимального удаления тромба из просвета коронарной артерии. При проведении прямого стентирования и недостаточной визуализации зоны восстановления кровотока по коронарной артерии длина стента выбиралась из расчета перекрытия точки начала окклюзии и точки восстановления кровотока не менее 5 мм. Диаметр стента подбирался по дистальному референсному диаметру коронарной артерии. Когда этот диаметр было определить невозможно, стент выбирался по проксимальному референсному диаметру, при этом имплантировался невысоким (номинальным) давлением.

В обеих группах анализировали следующие временные показатели: время от начала болевого синдрома до поступления в стационар, время от поступления в стационар до раздувания баллона в коронарной артерии (время «дверь — баллон»).

У всех пациентов после проведения вмешательств оценивали степень коронарного кровотока по инфаркт-связанной артерии по шкале TIMI. Непосредственный ангиографический успех определяли как полное (TIMI 3) восстановление коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии, отсутствие пристеночных тромбов, окклюзии боковых ветвей. При оценке результатов вмешательств анализировали следующие показатели: смертность, частота рецидивов инфаркта миокарда (ИМ), тромбозов стентов, развития феномена

no-reflow, который определялся как отсутствие адекватной перфузии миокарда после восстановления коронарного кровотока [10]. Кроме того, оценивали частоту развития основных неблагоприятных кардиальных событий — MACE (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента) на госпитальном этапе.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических прикладных программ (SPSS Inc., версия 23.0). Результаты представлены в виде  $M \pm SD$  при нормальном распределении; при асимметричном распределении значения представлены медианой (Me) с интерквартильным размахом в виде 25-го и 75-го перцентилей. Распределение количественных переменных определяли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. При сопоставлении количественных переменных при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при этом для проверки равенства дисперсий применяли критерий Levene. При распределении, отличном от нормального, использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. Для сопоставления качественных переменных использовали критерий  $\chi^2$ . Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

По основным клиническим параметрам (табл. 1) между сравниваемыми группами не определялось статистически значимых различий. Группы были сопоставимы по полу и возрасту, основным факторам риска

Таблица 1

### Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатели	Стентирование после тромбаспирации (n=25)	Прямое стентирование (n=202)	p	
Возраст, лет	58,2±13,1	58,5±11,7	0,928	
Мужской пол	17 (68)	141 (69,8)	0,853	
ИБС в анамнезе	12 (48)	65 (32,3)	0,119	
ЧКВ в анамнезе	4 (16)	15 (7,5)	0,143	
КШ в анамнезе	-	2 (1)	0,791	
Сахарный диабет в анамнезе	2 (8)	31 (15,3)	0,258	
Уровень глюкозы при поступлении (ммоль/л)	8,3±2,3	8,7±3,3	0,965	
Артериальная гипертензия в анамнезе	21 (84)	166 (82,6)	0,561	
Хроническая болезнь почек	3 (12)	11 (5,4)	0,189	
ИМ в анамнезе	5 (20)	23 (11,4)	0,177	
Тромбозис на догоспитальном этапе	3 (12)	30 (14,9)	0,491	
Острая сердечная недостаточность (по Killip)	I	23 (92)	184 (91,1)	0,618
	II	1 (4)	6 (3)	0,563
	III	-	6 (3)	0,492
	IV	1 (4)	6 (3)	0,563
Длительность от начала болевого синдрома до поступления в стационар	до 2 ч	11 (44)	98 (48,5)	0,670
	от 2 до 12 ч	12 (48)	84 (41,6)	0,540
	от 12 ч и более	2 (8)	20 (9,9)	0,553

Примечание. здесь и далее в таблицах 2, 3 данные представлены в виде абсолютного числа больных (%),  $M \pm SD$  или Me [интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го перцентилей]. ИБС — ишемическая болезнь сердца. ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство. КШ — коронарное шунтирование. ИМ — инфаркт миокарда.

ишемической болезни сердца, наличие сопутствующей патологии, классу острой сердечной недостаточности и времени от начала болевого синдрома до поступления в стационар.

При анализе ангиографической характеристики (табл. 2) определялась тенденция к более частому инфаркт-зависимому поражению передней межжелудочковой артерии в группе, где проводилась тромбоаспирация. Также определялась тенденция к увеличению частоты многососудистого поражения коронарного русла в группе, где выполнялось прямое стентирование. По частоте использования трансрадиального доступа, количеству имплантированных стентов, а также времени «дверь — баллон» не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий. В группе, где выполнялась тромбоаспирация, время проведения вмешательства было выше в сравнении с группой, где выполнялось прямое стентирование. При этом статистически значимых различий по времени рентгеновского облучения получено не было.

При анализе госпитальных результатов вмешательства между сравниваемыми группами не было выявлено статистически значимых различий (табл. 3).

В группе, где выполнялась тромбоаспирация, чаще развивался феномен no-reflow, при этом не определялось случаев смерти и развития основных неблагоприятных

кардиальных событий (MACE), однако эта разница была статистически незначима. Также в сравниваемых группах не определялось случаев тромбоза стентов.

## Обсуждение

Результаты нашего исследования продемонстрировали отсутствие преимуществ проведения предварительной мануальной тромбоаспирации в группе пациентов, где имеется техническая возможность выполнения прямого стентирования. Кроме того, выполнение мануальной тромбоаспирации увеличивает продолжительность вмешательства, а также приводит к удорожанию процедуры на стоимость тромбоаспирационного катетера. В проведенном ранее исследовании нами было показано, что прямое стентирование у пациентов с полной тромботической окклюзией инфаркт-связанной артерии ассоциировалось со снижением смертности и развитием событий MACE в сравнении со стентированием после баллонной преддилатации [7]. Предположительно при проведении прямого стентирования происходит мгновенное «прижатие» разорвавшейся или эрозированной покрышки атеросклеротической бляшки к стенке артерии. При этом не возникает дистальной эмболизации артерии компонентами атеросклеротической бляшки и сформировавшимися тромботическими массами [11].

Таблица 2

### Ангиографическая характеристика обследованных пациентов и характеристика выполненных вмешательств

Показатели	Стентирование после тромбоаспирации (n=25)	Прямое стентирование (n=202)	p	
Локализация инфаркт-связанной артерии	Ствол левой коронарной артерии	-	1 (0,5)	0,890
	Передняя межжелудочковая артерия	13 (52)	67 (33,2)	0,063
	Огибающая ветвь левой коронарной артерии	2 (8)	22 (10,9)	0,490
	Правая коронарная артерия	9 (36)	104 (51,5)	0,144
Артерии второго порядка		1 (4)	10 (5)	0,835
	Характер поражения коронарного русла			
Однососудистое	18 (72)	119 (58,9)	0,207	
Двухсосудистое	5 (20)	37 (18,3)	0,509	
Многососудистое	2 (8)	46 (22,8)	0,088	
Среднее количество имплантированных стентов	1,0±0,29	1,1±0,37	0,190	
Использование трансрадиального доступа	23 (92)	177 (87,6)	0,523	
Время «дверь — баллон»	53,5 [38,8; 86,3]	60 [35; 90]	0,666	
Продолжительность вмешательства (мин)	31,9±12,4	25,8±12,9	0,013	
Время рентгеновского облучения (мин)	6,4±3,4	6,6±4,9	0,590	

Таблица 3

### Госпитальные результаты вмешательств

Показатели	Стентирование после тромбоаспирации (n=25)	Прямое стентирование (n=202)	p
Непосредственный ангиографический успех	23 (92)	192 (95)	0,627
Смерть	-	6 (3)	0,492
Рецидив ИМ	-	1 (0,5)	0,890
Феномен no-reflow	2 (8)	7 (3,5)	0,259
MACE (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	-	8 (4)	0,387
Осложнения в месте пункции	1 (4)	6 (3)	0,563

Можно предположить, что позитивный эффект аспирации тромботических масс нивелируется непосредственным механическим воздействием катетера на атеросклеротическую бляшку с последующей дистальной эмболизацией артерии ее компонентами. Так, по результатам нашего анализа частота развития феномена no-reflow была более чем в два раза выше у пациентов после мануальной тромбоаспирации, однако эта разница была статистически незначима.

Возможности широкого применения мануальной тромбоаспирации были изучены в ряде исследований [4, 5, 12–14]. Наиболее крупными из них являются исследования TASTE и TOTAL. В исследование TASTE было включено 7244 пациента [4]. При оценке частоты смертности по результатам 30-дневного наблюдения между группами мануальной тромбоаспирации и стандартного ЧКВ не было выявлено статистически значимых различий (2,8 против 3%,  $p=0,63$ ). Результаты однолетнего наблюдения также не продемонстрировали статистически значимой разницы по выживаемости, наличию повторных ИМ и случаев тромбоза стента. В исследование TOTAL было включено 10 732 пациента, которые были рандомизированы 1:1 к проведению мануальной тромбоаспирации или стандартному ЧКВ [5]. За 180 дней наблюдения между сравниваемыми группами не было выявлено статистически значимых различий по частоте достижения первичной конечной точки (6,9 против 7%,  $p=0,86$ ), которая включала в себя кардиальную смерть, повторный ИМ, кардиогенный шок или сердечную недостаточность (IV функционального класса по NYHA). При этом при отсутствии клинического преимущества было выявлено увеличение частоты развития инсультов в группе, где выполнялась мануальная тромбоаспирация (1 против 0,5%,  $p=0,003$ ), вследствие чего рутинное использование мануальной тромбоаспирации было отнесено к III классу Европейских рекомендаций по лечению больных ИМпST [1]. Развитие инсультов во время ЧКВ и в ближайшее время после процедуры может быть непосредственно связано с тромбоэмболией. При аспирации тромб не всегда полностью попадает в катетер, иногда фиксируется на кончике тромбоэкстрактора. При выведении тромбоэкстрактора в направляющий катетер может произойти дислокация тромба с его миграцией в артерии головного мозга [15]. Необходимо отметить, что в нашем исследовании развитие инсультов в сравниваемых группах не регистрировалось.

Необходимо отметить, что наше исследование имеет ряд ограничений. Так, оно является ретроспективным и не оценивает отдаленные результаты вмешательства. Кроме того, группа мануальной тромбоаспирации имеет небольшое количество пациентов. Это связано с тем, что более чем две трети больных, которым выполнялась мануальная тромбоаспирация, не были включены в анализ из-за отсутствия потенциальной возможности проведения у них прямого стентирования.

Учитывая полученные результаты, актуальным представляется проведение исследования, оценивающего эф-

фективность и безопасность метода мануальной тромбоаспирации в ситуациях, когда проведение прямого стентирования технически не представляется возможным. В случае сохранения полной окклюзии инфаркт-связанной артерии после проведения коронарного проводника сравнение эффективности и безопасности методов баллонной предилатации и мануальной тромбоаспирации, возможно, позволило бы определить место последнего в практике эндоваскулярного лечения пациентов с ОИМпST.

## Заключение

Проведение предварительной мануальной тромбоаспирации в сравнении с прямым стентированием у пациентов с полной тромботической окклюзией инфаркт-связанной артерии статистически значимо не влияет на госпитальные результаты ЧКВ у пациентов с ОИМпST.

## Литература

1. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M. J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Hindricks G. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2017; 39(2): 119–177. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
2. Кузнецов В. А., Ярославская В. И., Пушкарев Г. С., Зырянов И. П., Бессонов И. С., Горбатенко Е. А., Няццу А. М. Взаимосвязь чрескожных коронарных вмешательств при острых формах ишемической болезни сердца и показателей смертности населения Тюменской области. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 6(110): 42–46.
3. Алякин Б. Г., Григорьян А. М., Стаферов А. В. Рентген-эндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2016 год. М.: Ла График; 2017: 220.
4. Fröbert O., Lagerqvist B., Olivecrona G. K., Omerovic E., Gudnason T., Maeng M., Erlinge D. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *New Engl. J. Medicine.* 2013; 369(17): 1587–1597. DOI: 10.1056/NEJMoa1308789.
5. Jolly S. S., Cairns J. A., Yusuf S., Meeks B., Pogue J., Rokoss M. J., Gershlick A. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *New Engl. J. Medicine.* 2015; 372(15): 1389–1398. DOI: 10.1056/NEJMoa1415098.
6. Shiraishi J., Kohno Y., Nakamura T., Yanagiuchi T., Hashimoto S., Ito D., Hyogo M. Clinical impact of thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction with occluded culprit. *Cardiovascular intervention and therapeutics.* 2015; 30(1): 22–28. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12928-014-0282-4>
7. Bessonov I., Zyryanov I., Sapozhnikov S., Kuznetsov V. Direct stenting strategy is associated with improved outcomes in patients with totally occluded culprit arteries undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiology.* 2017; 70(18): B1. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.039.
8. Steg P. G., James S. K., Atar D., Badano L. P., Lundqvist C. B., Fernandez-Aviles F. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2012; 33(20): 2569–2619. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215>
9. O'Gara P. T., Kushner F. G., Ascheim D. D., Casey D. E., Chung M. K., De Lemos J. A., Granger C. B. ACCF/AHA guideline for the man-



- agement of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61(4): e78–e140. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.019.
10. Jaffe R., Charron T., Puley G., Dick A., Strauss B. H. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2008; 117(24): 3152–3156. DOI: 10.1161/circulationaha.107.742312.
  11. Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Зырянов И. П., Сапожников С. С., Потолинская Ю. В., Зырянова Т. И. Сравнение прямого стентирования и стентирования с преддилатацией у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология.* 2017; 57(11): 5–11. DOI: 10.18087/cardio.2017.11.10048.
  12. Onuma Y., Thuesen L., van Geuns R. J., Onuma Y., Thuesen L., van Geuns R. J., van der Ent M., Desch S., Fajadet J., van Mieghem N. Randomized study to assess the effect of thrombus aspiration on flow area in patients with ST-elevation myocardial infarction: an optical frequency domain imaging study — TROFI trial. *Eur. Heart J.* 2013; 34(14): 1050–1060. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs456>
  13. Dudek D., Mielecki W., Burzotta F., Gasior M., Witkowski A., Horvath I. G., Siudak Z. Thrombus aspiration followed by direct stenting: a novel strategy of primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. Results of the Polish-Italian-Hungarian RAndomized Thrombectomy Trial (PIHRATE Trial). *Am. H. J.* 2010; 160(5): 966–972. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.07.024>
  14. Sardella G., Mancone M., Bucciarelli-Ducci C., Agati L., Scardala R., Carbone I., Fedele F. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiology.* 2009; 53(4): 309–315. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.017.
  15. Терещенко А. С., Меркулов Е. В., Миронов В. М., Шахнович Р. М., Самко А. Н. Мануальная тромбэкстракция у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Атеротромбоз.* 2016; 1: 39–49.
  6. Shiraiishi J., Kohno Y., Nakamura T., Yanagiuchi T., Hashimoto S., Ito D., Hyogo M. Clinical impact of thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction with occluded culprit. *Cardiovascular intervention and therapeutics.* 2015; 30(1): 22–28. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12928-014-0282-4>
  7. Bessonov I., Zyryanov I., Sapozhnikov S., Kuznetsov V. Direct stenting strategy is associated with improved outcomes in patients with totally occluded culprit arteries undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiology.* 2017; 70(18): B1. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.039.
  8. Steg P. G., James S. K., Atar D., Badano L. P., Lundqvist C. B., Fernandez-Aviles F. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2012; 33(20): 2569–2619. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215>
  9. O’Gara P. T., Kushner F. G., Ascheim D. D., Casey D. E., Chung M. K., De Lemos J. A., Granger C. B. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiology.* 2013; 61(4): e78–e140. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.019.
  10. Jaffe R., Charron T., Puley G., Dick A., Strauss B. H. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2008; 117(24): 3152–3156. DOI: 10.1161/circulationaha.107.742312.
  11. Bessonov I. S., Kuznetsov V. A., Zyryanov I. P., Sapozhnikov S. S., Potolinskaya Yu. V., Zyryanova T. I. Comparison of direct stenting versus stenting after pre-dilation in ST-elevation myocardial infarction. *Kardiologia = Cardiology.* 2017; 57(11): 5–11. DOI: 10.18087/cardio.2017.11.10048 (In Russ).
  12. Onuma Y., Thuesen L., van Geuns R. J., Onuma Y., Thuesen L., van Geuns R. J., van der Ent M., Desch S., Fajadet J., van Mieghem N. Randomized study to assess the effect of thrombus aspiration on flow area in patients with ST-elevation myocardial infarction: an optical frequency domain imaging study — TROFI trial. *Eur. Heart J.* 2013; 34(14): 1050–1060. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs456>
  13. Dudek D., Mielecki W., Burzotta F., Gasior M., Witkowski A., Horvath I. G., Siudak Z. Thrombus aspiration followed by direct stenting: a novel strategy of primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. Results of the Polish-Italian-Hungarian RAndomized Thrombectomy Trial (PIHRATE Trial). *Am. Heart J.* 2010; 160(5): 966–972. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.07.024>
  14. Sardella G., Mancone M., Bucciarelli-Ducci C., Agati L., Scardala R., Carbone I., Fedele F. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiology.* 2009; 53(4): 309–315. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.017.
  15. Терещенко А. С., Меркулов Е. В., Миронов В. М., Шахнович Р. М., Самко А. Н. Мануальная тромбэкстракция у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Атеротромбоз = Atherothrombosis.* 2016; 1: 39–49 (In Russ).

## References

1. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M. J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Hindricks G. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2017; 39(2): 119–177. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
2. Kuznetsov V. A., Yaroslavskaya E. I., Pushkarev G. S., Zyryanov I. P., Bessonov I. S., Gorbatenko E. A., Nyamtsu A. M. Interrelation of transcatheter coronary interventions for acute forms of coronary heart disease and mortality parameters in Tyumen region inhabitants. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Cardiology Journal.* 2014; 6(110): 42–46 (In Russ).
3. Alekyan B. G., Grigor’yan A. M., Stafarov A. V. X-ray endovascular diagnostics and treatment of heart and vascular diseases in the Russian Federation- 2016 year. М.: La Graphic; 2017: 220 (In Russ).
4. Fröbert O., Lagerqvist B., Olivecrona G. K., Omerovic E., Gudnason T., Maeng M., Erlinge D. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *New Engl. J. Medicine.* 2013; 369(17): 1587–1597. DOI: 10.1056/NEJMoa1308789.
5. Jolly S. S., Cairns J. A., Yusuf S., Meeks B., Pogue J., Rokoss M. J., Gershlick A. Randomized trial of primary PCI with or without

Поступила 31.08.2018  
Received August 31.2018

### Сведения об авторах

**Бессонов Иван Сергеевич\***, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики Научного отдела инструментальных методов исследования, врач отделения рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения № 1, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: ivan\_bessnv@mail.ru.

**Кузнецов Вадим Анатольевич**, д-р мед. наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе, заведующий научным отделом инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

**Зырянов Игорь Павлович**, канд. мед. наук, заведующий отделением рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения № 1; заместитель директора по научной и лечебной работе, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

**Сапожников Станислав Сталикович**, врач отделения рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения № 1, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

### Information about the authors

**Ivan S. Bessonov\***, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of the Scientific Department of Instrumental Research Methods, Interventional Cardiologist of the Department of X-ray Surgical Methods for Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Diseases No. 1, Scientific Researcher of the Laboratory of Instrumental Diagnostics of the Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: ivan\_bessnv@mail.ru.

**Vadim A. Kuznetsov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Cardiology, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Scientific Department of Instrumental Research Methods, Deputy Director for Science, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

**Igor P. Zyrianov**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray Surgical Methods for Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Diseases No. 1, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

**Stanislav S. Sapozhnikov**, Interventional Cardiologist of the Department of X-ray Surgical Methods for Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Diseases No. 1, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ, АНАМНЕСТИЧЕСКИХ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ОБСТРУКТИВНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ И БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

С. В. Кручинова<sup>1, 2\*</sup>, Е. Д. Космачева<sup>1, 2</sup>, В. А. Порханов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского министерства здравоохранения Краснодарского края, 350068, Российская Федерация, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

<sup>2</sup> Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, Российская Федерация, Краснодар, ул. М. Седина, 4

**Цель:** дать сравнительную характеристику инфаркту миокарда у пациентов с обструктивным поражением и без обструктивного поражения коронарных артерий.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 4639 пациентов, включенных в первый тотальный регистр острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю за первые 12 мес. ведения. Проведен сравнительный анализ пациентов с инфарктом миокарда с обструктивным поражением и без обструктивного поражения коронарных артерий.

**Результаты.** За период с ноября 2016 по ноябрь 2017 г. в регистр были включены 4453 пациента с инфарктом миокарда с обструктивным поражением коронарного русла, в том числе 2261 мужчина (50,8%) и 2192 женщины (49,2%). Средний возраст больных составлял  $68,3 \pm 12,03$  года, у мужчин —  $69,3 \pm 3,42$ ; у женщин —  $63,4 \pm 7,35$  года. Критериям инфаркта миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий соответствовали 186 человек (4,1%), в том числе 72 мужчин (38,7%) и 114 женщин (72,3%). Средний возраст пациентов составил  $54,2 \pm 4,53$  года, у мужчин с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий —  $56,3 \pm 3,52$ ; у женщин —  $52,1 \pm 3,12$  года. В статье представлен подробный сравнительный анализ демографических, анамнестических, клинико-инструментальных, лабораторных данных групп пациентов.

**Выводы.** По сравнению с пациентами, имевшими обструктивные коронарные изменения, контингент пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий моложе, преобладают женщины, из факторов риска в этой группе значительную роль сыграли курение, артериальная гипертензия, чаще встречался впервые выявленный сахарный диабет, Q-позитивный инфаркт миокарда. По данным эхокардиографии достоверно реже наблюдалось значимое снижение глобальной сократимости миокарда левого желудочка; при анализе лабораторных показателей было отмечено, что у пациентов чаще наблюдалась тромбоцитопения.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, регистр

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Для цитирования:** Кручинова С. В., Космачева Е. Д., Порханов В. А. Сравнительный анализ демографических, анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных у пациентов с инфарктом миокарда с обструктивным поражением и без обструктивного поражения коронарных артерий. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 69–75. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-69-75>

## COMPARATIVE ANALYSIS OF DEMOGRAPHIC, ANAMNESTIC, CLINICAL-LABORATORY AND INSTRUMENTAL DATA IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH AND WITHOUT OBSTRUCTIVE LESION OF CORONARY ARTERIES

S. V. Kruchinova<sup>1, 2\*</sup>, E. D. Kosmacheva<sup>1, 2</sup>, V. A. Porkhanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institution — Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S. V. Ochapovsky, 167, May 1 str., Krasnodar, 350068, Russian Federation

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, 4, M. Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation

**Objective:** to give a comparative characterization of myocardial infarction with and without obstructive lesion of coronary arteries.

**Material and Methods.** The study involved 4639 patients included in the first total register of acute coronary syndrome in the Krasnodar Territory for the first 12 months of register operation. A comparative analysis of patients with myocardial infarction with obstructive lesion and without obstructive lesion of coronary arteries was performed.



**Results.** Between November 2016 and November 2017, 4453 patients with myocardial infarction with obstructive coronary disease, including 2261 men (50.8%) and 2192 women (49.2%) were enrolled in the register. The mean age of patients was  $68.3 \pm 12.03$  years ( $69.3 \pm 3.42$  years in men;  $63.4 \pm 7.35$  years in women). The criteria for myocardial infarction without obstructive coronary artery disease were present in 186 people (4.1%), including 72 men (38.7%) and 114 women (72.3%). The average age of the patients was  $54.2 \pm 4.53$  years; age of men with myocardial infarction without obstructive coronary disease was  $56.3 \pm 3.52$  years; age of women was  $52.1 \pm 3.12$  years. The article presents a detailed comparative analysis of demographic, medical history, clinical-instrumental, and laboratory data of these patient groups.

**Conclusion.** Compared with patients who had obstructive coronary changes, the cohort of patients with myocardial infarction without obstructive lesions of the coronary arteries was younger and included more female patients; among the risk factors in this group, smoking and arterial hypertension were significant; the rates of newly diagnosed diabetes mellitus and Q-positive myocardial infarction were higher. According to the analysis of echocardiographic data, significant decrease in global contractility of the left ventricular myocardium was less common; analysis of laboratory data showed that patients more often had low platelet count.

**Keywords:** myocardial infarction without obstructive coronary artery disease, register

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Kruchinova S. V., Kosmacheva E. D., Porkhanov V. A. Comparative Analysis of Demographic, Anamnestic, Clinical-Laboratory and Instrumental Data in Patients with Myocardial Infarction with and Without Obstructive Lesion of Coronary Arteries. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 69–75. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-69-75>

## Введение

Важную роль в оценке степени соблюдения стандартов лечения играют специально организованные, проспективные, наблюдательные исследования — регистры [1]. Их главной особенностью является то, что они включают всех без исключения больных и учитывают различные анамнестические, клинические и лечебные факторы. В рамках Года борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями на территории Краснодарского края в соответствии с приказом МЗ КК № 6577 от 13.11.2015 г. начато ведение тотального регистра острого коронарного синдрома (ОКС), в который вошли все медицинские учреждения Краснодарского края.

Функции первого тотального регистра ОКС по Краснодарскому краю позволяют использовать его для сравнительного анализа разных групп пациентов, для характеристики лечебных подходов и оценки их качества, своевременности и полноты использования высокотехнологичных способов лечения, выделения дополнительных факторов риска, формирования новых стратегий для прогнозирования исходов заболевания.

Известно, что инфаркт миокарда (ИМ) развивается вследствие не только атеротромбоза, но и множества других причин (спазм коронарных артерий, расположенные эксцентрично бляшки, синдром Такоцубо (Takotsubo), микроваскулярный спазм, миокардит, вызванный вирусом PVB19Ю, эмболия в коронарное русло, тромбофилии, спонтанная диссекция коронарных артерий и их аномалии) [2, 3]. Клиническая картина подобных инфарктов ничем не отличается от классического течения. Ангиографическое исследование пациентов с ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий (ИМБОКА) выявляет как функциональные нарушения эпикардиальных артерий, так и сужение их просвета менее чем на 50% [4, 5].

По данным S. Agewall, M. Daniel, L. Eurenus, C. Ekenback, M. Skerpholm, K. Maimqvist et al. (2012), атеро-

склеротическая обструкция коронарных артерий при ОКС с подъемом сегмента ST не встречается примерно у 9–10% женщин и 7–8% мужчин. Частота обнаружения «чистых» коронарных артерий при нестабильной стенокардии значительно выше и достигает 32% [6].

Пациенты с ИМБОКА требуют индивидуального подхода к стратификации риска и выбору последующей тактики лечения. Объединенный анализ 8 исследований, в которых изучались пациенты с ИМБОКА, выявил госпитальную летальность от всех причин 0,9% и отдаленную смертность 4,7% через 12 мес. [7–9]. Анализ регистров острого ИМ, в которых сравнивали пациентов с обструктивными изменениями при ишемической болезни сердца (ИБС) и пациентов без обструктивного поражения коронарного русла, показывал, что последние имели более благоприятный прогноз. Проблема ИМБОКА не менее актуальна и значима, чем инфаркты миокарда, вызванные значимыми атеротромботическими изменениями коронарных артерий. В продолжающемся корейском регистре инфарктов миокарда пациенты с ИМБОКА имели сопоставимые показатели с пациентами с обструктивными изменениями коронарных артерий по общей смертности через 12 мес. [8].

Цель: на основании полученных из тотального регистра ОКС по Краснодарскому краю данных оценить распространенность ИМБОКА, провести сравнительный анализ демографических, анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных среди пациентов с ИМ с обструктивным поражением коронарных артерий (ИМОКА) и среди пациентов с ИМБОКА.

## Материал и методы

### Методика включения пациентов в регистр

1. В каждом центре устанавливалась регистрационная программа Parus.

2. После включения пациента в регистр на него заводилась регистрационная карта в электронном виде со всеми требуемыми данными.

3. Участие больного в регистре никак не влияло на ведение его в стационаре и подходы к его лечению.

4. После выписки из стационара за пациентами, включенными в регистр, ведется динамическое наблюдение через 6 и 12 мес. Наблюдение проводится путем телефонных опросов.

За период с ноября 2016 по ноябрь 2017 г. в регистр ОКС было включено 4639 пациентов с ИМ. Средний возраст наблюдаемых составил  $52,3 \pm 7,36$  года.

Для верификации диагноза ИМБОКА использовались следующие критерии:

1. Характеристика ИМ: (а) диагностически значимое повышение сердечных биомаркеров (предпочтительно сердечный тропонин); (б) клинично-инструментальные критерии, по меньшей мере, один из следующих: симптомы ишемии; новые значительные изменения по данным электрокардиограммы, т. е. изменения сегмента ST, блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и/или развитие патологических Q-волн; визуальное доказательство новой потери жизнеспособного миокарда или нового сегментарного нарушения движения стенок левого желудочка; интракоронарный тромб, проявляющийся при ангиографии или аутопсии.

2. Необструктивное поражение коронарных артерий при ангиографии, т. е. стеноз коронарной артерии  $\leq 50\%$  в любой потенциальной инфаркт-связанной артерии, включая пациентов с нормальными коронарными артериями (без стеноза  $>30\%$ ), мягким коронарным атероматозом (стеноз  $>30\%$ , но  $<50\%$ ) [1, 3].

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета программ IBM® SPSS® Statistics 21.07. Для сравнения нормально распределенных величин использовался *t*-критерий Стьюдента, в случае отличия распределения от нормального применялся непараметрический критерий Манна — Уитни (*U*-критерий). Для качественных переменных применялся критерий хи-квадрат Пирсона; если число случаев в одной из сравниваемых групп было меньше пяти, использовался двусторонний критерий Фишера (*F*-критерий). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Таблица 1

**Распределение по формам ИМ среди пациентов с ИМОКА**

Пол	ИМ без зубца Q, n (%)	ИМ с зубцом Q, n (%)	Итого
Мужчины	1274 (47,4)	987 (55,9)	2261 (50,8)
Женщины	1413 (52,6)	779 (44,1)	2192 (49,2)
Итого	2687 (100), $p=0,054$	1766 (100), $p=0,02$	4453 (100)

Таблица 2

**Распределение по формам ИМ среди пациентов с ИМБОКА**

Пол	ИМ без зубца Q, n (%)	ИМ с зубцом Q, n (%)	Итого
Мужчины	41 (54,7)	31 (27,9)	72 (40,3)
Женщины	34 (45,2)	80 (72,1)	114 (64,1)
Итого	75 (100), $p=0,003$	111 (100), $p<0,001$	186 (100)

**Результаты**

За период с ноября 2016 по ноябрь 2017 г. в регистр были включены 4453 пациента с ИМОКА (94,3%), в том числе 2261 мужчина (50,8%) и 2192 женщины (49,2%). Средний возраст больных составлял  $68,3 \pm 12,03$  года, у мужчин с ИМОКА —  $69,3 \pm 3,42$ ; у женщин —  $63,4 \pm 7,35$  года. Распределение по формам ИМ среди пациентов с ИМОКА представлено в таблице 1.

Критериям ИМБОКА соответствовали 186 человек (4,1%), в том числе 72 мужчины (38,7%) и 114 женщин (72,3%). Средний возраст пациентов составил  $54,2 \pm 4,53$  года, у мужчин с ИМБОКА —  $56,3 \pm 3,52$ ; у женщин —  $52,1 \pm 3,12$  года. Распределение по формам ИМ среди пациентов с ИМБОКА приведено в таблице 2.

У пациентов с ИМБОКА преобладало выявление Q-позитивного ИМ, что ассоциировалось с неподготовленностью миокарда к острому коронарному событию на фоне отсутствия развитого коллатерального кровотока вследствие диффузного или локального вазоспазма.

Сравнение демографических и анамнестических данных у больных ИМБОКА в зависимости от объема поражения представлено в таблице 3.

Сравнение клинично-инструментальных и лабораторных показателей у больных ИМБОКА в зависимости от объема поражения представлено в таблице 4.

Сравнение демографических и анамнестических данных у больных ИМБОКА и ИМОКА представлено в таблице 5.

Сравнение клинично-инструментальных и лабораторных показателей у больных ИМ с обструктивным и необструктивным коронарным атеросклерозом представлено в таблице 6.

Пациенты с тромбоцитопенией были старше; имели коморбидную патологию: сахарный диабет, почечную недостаточность; чаще имели меньший индекс массы тела, сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе; более низкое артериальное давление и признаки сердечной недостаточности. Эти пациенты чаще получали на догоспитальном этапе нефракционированный гепарин, но реже — низкомолекулярный гепарин, аспирин, клопидогрель, бета-блокаторы и статины.

Таблица 3

**Сравнительная характеристика демографических и анамнестических данных у пациентов с ИМБОКА**

Признаки	ИМ без зубца Q, n=75	ИМ с зубцом Q, n=111	p
<b>Демографические данные</b>			
Возраст ≥65 лет	17 (22,6%)	31 (27,9%)	0,021
Мужчины	41 (54,6%)	78 (70,3%)	<0,001
<b>Анамнез</b>			
Инфаркт миокарда	11 (14,7%)	5 (4,5%)	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность	12 (16,0%)	8 (7,2%)	0,0024
Инсульт	2 (2,7%)	1 (1,4%)	0,004
Сахарный диабет	35 (46,7%)	20 (18,0%)	0,002
Артериальная гипертензия	71 (94,7%)	96 (86,5%)	0,03
Гиперхолестеринемия	42 (56,0%)	39 (35,1%)	0,003
Курение	40 (53,4%)	82 (73,9%)	0,0027

Таблица 4

**Сравнение клинико-инструментальных показателей у пациентов с ИМБОКА**

Признаки	ИМ без зубца Q, n=75	ИМ с зубцом Q, n=111	p
<b>Основной симптом</b>			
Боль в груди	62 (82,7%)	100 (90,1%)	0,061
Одышка	2 (2,7%)	0	0,065
<b>Данные при поступлении</b>			
Время от начала симптомов до поступления в стационар, ч	3,9 (1,4–8,4)	2,4 (3,0–7,8)	0,002
<b>Клинические показатели при поступлении</b>			
Класс Killip I	62 (82,7%)	67 (60,4%)	0,00053
II	13 (17,3%)	27 (24,3%)	0,019
III	0	10 (9,0%)	<0,001
IV	0	7 (6,3%)	<0,001
<b>ЭКГ при поступлении</b>			
Синусовый ритм	61 (81,4%)	100 (90,1%)	0,002
Полная БЛНПГ*	1,4	12 (10,8%)	0,0053
<b>ЭхоКГ при поступлении</b>			
ФВ ЛЖ <40%	2 (2,7%)	6 (5,4%)	0,0031
ФВ ЛЖ 40–49%	7 (9,4%)	27 (24,3%)	0,001
ФВ ЛЖ >50%	66 (87,9%)	78 (70,3)	0,005

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Сравнение частоты возникновения неблагоприятных событий за время госпитализации у больных ИМОКА и ИМБОКА представлено в таблице 7.

**Выводы**

На основании данных тотального регистра ОКС в Краснодарском крае, полученных за период с ноября 2016 по ноябрь 2017 г, количество больных, отвечающих современным критериям ИМБОКА, составило 186 человек (4,1%).

По сравнению с пациентами, имевшими obstructивные коронарные изменения, контингент пациентов с ИМБОКА моложе, среди них было больше женщин, основными факторами риска явились курение, артериаль-

ная гипертензия, чаще встречался впервые выявленный сахарный диабет.

У пациентов с ИМБОКА преобладало выявление Q-позитивного ИМ. В группе наблюдаемых с ИМБОКА Q-негативным объемом поражения обнаружено достоверно большее число пациентов с сахарным диабетом, ИМ в анамнезе, гиперхолестеринемией.

В группе пациентов с ИМБОКА при анализе эхокардиографических данных достоверно реже наблюдалось значимое снижение глобальной сократимости миокарда левого желудочка в сравнении с пациентами с ИМОКА.

При анализе лабораторных данных было выявлено, что у пациентов с ИМБОКА достоверно чаще наблюдает-

Таблица 5

**Сравнительная характеристика демографических и анамнестических данных**

Признаки	ИМБОКА, n=186	ИМОКА, n=4453	p
Демографические данные, %			
Возраст ≥65 лет	22,6	59,5	<0,001
Мужчины	38,7%	50,8	0,0028
Анамнез, %			
Инфаркт миокарда	8,6	39,3	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность	11,5	42,4	0,0024
Инсульт	1,7	13,9	<0,001
Сахарный диабет:	29,3	25,2	0,04
впервые выявленный	54,6	16,7	0,003
ПСС	43,6	62,5	0,0024
инсулин	1,8	20,8	<0,001
Артериальная гипертензия	89,9	86,9	0,03
Гиперхолестеринемия	40,7	36,7	0,27
Курение	65,6	42,5	0,003
Регулярное лечение до поступления, %			
Аспирин	16,3	38,1	0,02
Бета-блокаторы	29,5	34,1	0,34
Ингибиторы АПФ / блокаторы рецепторов ангиотензина II	34,6	34,8	0,94
Антагонисты кальция	0,2	9,6	<0,001

Примечание: ПСС — пероральные сахароснижающие средства.

Таблица 6

**Сравнение клинико-инструментальных и лабораторных показателей у пациентов ИМБОКА и ИМОКА**

Признаки	ИМБОКА, n=186	ИМОКА, n=4453	p
Основной симптом (%)			
Боль в груди	87,2	92,2	0,061
Одышка	1,1	12,9	0,075
Данные при поступлении			
Время от начала симптомов до поступления в стационар, ч	3,9 (1,48–8,46)	7,4 (3,00–22,75)	<0,001
Клинические показатели при поступлении (%)			
Класс Killip I	69,3	63,1	<0,001
II	21,7	16,9	0,19
III	4,9	6,9	0,03
IV	4,1	13,1	<0,001
ЭКГ при поступлении (%)			
Синусовый ритм	86,9	87,1	0,2
Полная БЛНПГ	6,8	2,5	0,008
«Передняя» локализация изменений на ЭКГ (V1–V4)	67,2	57,2	0,028
ЭхоКГ при поступлении (%)			
ФВ ЛЖ <40%	7	34,5	0,0031
ФВ ЛЖ 40–49%	17,7	39,4	0,01
ФВ ЛЖ >50%	75,3	26,1	0,001
Лабораторные показатели (%)			
Тромбоциты (мужчины)			
<200	37,5	11,4	<0,001



Продолжение таблицы 6

201–400	62,5	83,7	0,008
>400	0	4,9	0,028
Тромбоциты (женщины)			
>180	34,2	4,7	<0,001
181–320	64,9	79,9	0,004
>320	0,9	15,4	<0,001
Гемоглобин (мужчины)			
<90	12,9	14,9	0,23
90–140	64,7	23,4	<0,001
>140	22,4	61,7	0,003
Гемоглобин (женщины)			
<90	14,0	12,5	0,13
90–140	69,7	26,5	0,002
>140	16,3	61	<0,001
Общий холестерин			
<3,5	46,9	23,7	<0,001
3,5–4,5	35,6	18,9	<0,001
>4,5	11,3	57,4	0,002
Триглицериды			
<1,7	39,8	46,7	0,4
1,7–2,2	41,2	37,6	0,08
>2,2	19,0	15,7	0,065

Таблица 7

## Частота возникновения неблагоприятных событий за время госпитализации

Признаки	ИМБОКА, n=186	ИМОКА, n=4453	p
Смерть	2,7	12,7	<0,001
Механические повреждения миокарда:			
разрыв свободной стенки	0,6	2,0	0,002
острая митральная регургитация	-	1,6	
Новый инфаркт миокарда	1,4	8,6	<0,001
Мозговой инсульт	0,7	1,6	0,13
Кровотечение:			
малое	0,6	2,4	0,003
большое*	0,7	0,8	0,4

Примечание: \* Критерий «большого» кровотечения: кровотечение в забрюшинное пространство или внутричерепное кровотечение.

ся сниженное значение тромбоцитов, умеренная гиперхолестеринемия, чем у пациентов с ИМОКА.

Относительно низкая частота неблагоприятных событий у пациентов с ИМБОКА может означать длительность формирования выборки для клинического испытания с жесткими конечными точками. Полученные факты расширяют современные представления о пациентах с ИМБОКА.

## Литература

1. Erlih A. D., Gracianskij N. A. Registers of acute coronary syndromes — their types, characteristics and location in clinical practice. *Kardiologiya*. 2011; 12: 18–23.
2. Климов А. Н., Парфенова Н. С., Голиков Ю. П. К 100-летию создания холестериневой модели атеросклероза. *Биомедицинская химия*. 2012; 58(1): 5–11.
3. Marzilli M., Merz C. N. B., Boden W. E., Bonow R. O., Capozza P. G., Chilian W. M., DeMaria A. N., Guarini G., Huqi A., Morrone D., Patel M. R., Weintraub W. S. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive connection. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012; 8(5): 721–726.
4. Agewall S., Beltrame J. F., Reynolds H. R., Niessner A., Rosano G., Caforio A. L., De Caterina R., Zimarino M., Roffi M., Kjeldsen S., Atar D., Kaski J. C., Sechtem U., Tornvall P.; Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC Working Group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur. Heart J*. 2017; 38: 143–153.

5. Raparelli V., Elharram M., Shimony A., Eisenberg M. J., Cheema A. N., Pilote L. Myocardial Infarction with No Obstructive Coronary Artery Disease: Angiographic and Clinical Insights in Patients With Premature Presentation. *Can. J. Cardiol.* 2018; 34: 468–476.
6. Lindahl B., Baron T., Erlinge D., Hadziosmanovic N., Nordenskjöld A. M., Gard A., Jernberg T. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2017; 135: 1481–1489.
7. Pasupathy S., Air T., Dreyer R. P., Tavella R., Beltrame J. F. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015; 131: 861–870.
8. Twerenbold R., Wildi K., Jaeger C., Gimenez M. R., Reiter M., Reichlin T., Walukiewicz A., Gugala M., Krivoshei L., Marti N., Moreno Weidmann Z., Hillinger P., Puelacher C., Rentsch K., Honegger U., Schumacher C., Zurbriggen F., Freese M., Stelzig C., Campodarve I., Bassetti S., Osswald S., Mueller C. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation.* 2015; 131: 2041–2050.
9. Abdelghany M., Subedi R., Shah S., Kozman H. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2017; 232: 1–4.

Поступила 26.06.2018  
Received June 26.2018

### Сведения об авторах

**Кручинова София Владимировна\***, аспирант кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского министерства здравоохранения Краснодарского края.  
E-mail: skruchinova@mail.ru.

**Космачева Елена Дмитриевна**, д-р мед. наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части, Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующая кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Порханов Владимир Алексеевич**, д-р мед. наук, академик РАН, главный врач, Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского министерства здравоохранения Краснодарского края.

### Information about the authors

**Sofia V. Kruchinova\***, Postgraduate Student, Department of Therapy No. 1, Kuban State Medical University; Cardiologist, Scientific Research Institution — Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. Professor S. V. Ochapovsky.  
E-mail: skruchinova@mail.ru.

**Elena D. Kosmacheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician, Scientific Research Institution — Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. Professor S. V. Ochapovsky; Head of the Department of Therapy No. 1, Kuban State Medical University.

**Vladimir A. Porkhanov**, Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Physician, Scientific Research Institution — Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. Professor S. V. Ochapovsky.

### References

1. Erlih A. D., Gracianskij N. A., Registers of acute coronary syndromes — their types, characteristics and location in clinical practice. *Kardiologiya.* 2011; 12: 18–23.
2. Klimov A. N., Parfenova N. S., Golikov Yu. P. To the 100th anniversary of the creation of a cholesterol model of atherosclerosis. *Biomedical Chemistry.* 2012; 58(1): 5–11 (In Russ).
3. Marzilli M., Merz C. N. B., Boden W. E., Bonow R. O., Capozza P. G., Chilian W. M., DeMaria A. N., Guarini G., Huqi A., Morrone D., Patel M. R., Weintraub W. S. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive connection. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2012; 8(5): 721–726.
4. Agewall S., Beltrame J. F., Reynolds H. R., Niessner A., Rosano G., Caforio A. L., De Caterina R., Zimarino M., Roffi M., Kjeldsen K., Atar D., Kaski J. C., Sechtem U., Tornvall P.; Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC Working Group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur. Heart J.* 2017; 38: 143–153.
5. Raparelli V., Elharram M., Shimony A., Eisenberg M. J., Cheema A. N., Pilote L. Myocardial Infarction with No Obstructive Coronary Artery Disease: Angiographic and Clinical Insights in Patients With Premature Presentation. *Can. J. Cardiol.* 2018; 34: 468–476.
6. Lindahl B., Baron T., Erlinge D., Hadziosmanovic N., Nordenskjöld A. M., Gard A., Jernberg T. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2017; 135: 1481–1489.
7. Pasupathy S., Air T., Dreyer R. P., Tavella R., Beltrame J. F. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015; 131: 861–870.

## ПОЛИМОРФИЗМ C677T В ГЕНЕ МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Н. П. Митьковская<sup>1\*</sup>, Е. М. Балыш<sup>1</sup>, А. А. Гусина<sup>2</sup>, Т. В. Статкевич<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83

<sup>2</sup> Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», 220053, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Орловская, 66

**Цель:** выявить клинико-лабораторные особенности течения заболевания у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и носительством полиморфизма C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы.

**Материал и методы.** Обследован 81 пациент с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Используются клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

**Заключение.** Среди пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST удельный вес лиц с гомозиготным носительством полиморфных аллелей в гене МТТФР составил 30% испытуемых (генотип 677CC), с гетерозиготным носительством — 58,02% (генотип 677CT). Для пациентов с гомозиготным носительством полиморфных аллелей в гене МТНFR были характерны более высокие значения уровня Big эндотелина-1 и гомоцистеина в сыворотке крови в сравнении с лицами с генотипом 677CC — 10,7 (4,5–14,5) пг/мл, 27 (20–28) мкмоль/л и 2,7 (2,2–3,8) пг/мл, 17 (14–20) мкмоль/л соответственно,  $p < 0,05$ . Выявлена положительная умеренной силы корреляция между носительством полиморфных аллелей МТНFR C677T и уровнями гомоцистеина ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ) и Big эндотелина-1 ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ) в исследуемой когорте. У пациентов с гомозиготным носительством полиморфных аллелей в гене МТТФР значимо чаще инфаркт миокарда осложнялся развитием рецидивирующих коронарных событий в сравнении с группами с гетерозиготным носительством и отсутствием полиморфных аллелей в данном гене — 88,9% ( $n = 8$ ) против 42,55% ( $n = 20$ ),  $\chi^2 = 6,5$ ,  $p < 0,05$  и 28% ( $n = 7$ ),  $\chi^2 = 10,0$ ,  $p < 0,01$  соответственно.

**Ключевые слова:** метилентетрагидрофолатредуктаза, генетический полиморфизм, гомоцистеин, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** Исследование выполнялось в рамках инновационного проекта «Разработать и внедрить технологию выбора реперфузионной тактики и профилактических мероприятий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST с высоким риском ретромбоза в раннем и отдаленном постинфарктном периоде»

**Для цитирования:** Митьковская Н. П., Балыш Е. М., Гусина А. А., Статкевич Т. В. Полиморфизм C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 76–81. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-76-81>

## C677T POLYMORPHISM IN THE METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE GENE IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

N. P. Mitkovskaya<sup>1\*</sup>, E. M. Balysh<sup>1</sup>, A. A. Gusina<sup>2</sup>, T. V. Statkevich<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinski ave., Minsk, 220116, Republic of Belarus

<sup>2</sup> The Mother and Child National Research Center, 66, Orlovskaya str., Minsk, 220053, Republic of Belarus

**The aim** of the study was to identify clinical and laboratory features of the disease in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation and C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene.

**Material and Methods.** A total of 81 patients with ST-segment elevation myocardial infarction were examined. Clinical, laboratory, instrumental, and statistical methods were used.

**Conclusion.** Among patients with ST-segment elevation myocardial infarction, the proportion of persons with homozygous carriership of polymorphic alleles in the MTHFR gene was 30% (genotype 677CC); and 58.02% (genotype 677CT) of patients were heterozygous carriers. Patients with homozygous carriership of polymorphic alleles in the MTHFR gene were characterized by higher values of Big endothelin-1 and homocysteine in serum compared with persons with genotype 677CC: 10.7 (4.5–14.5) pg/mL, 27 (20–28)  $\mu\text{mol/L}$ , and 2.7 (2.2–3.8) pg/mL, and 17 (14–20)  $\mu\text{mol/L}$ , respectively,  $p < 0.05$ . A positive moderate force correlation was found between the carriership of polymorphic alleles MTHFR C677T and homocysteine levels ( $r = 0.42$ ,  $p < 0.05$ ) and Big endothelin-1 ( $r = 0.45$ ,  $p < 0.05$ ) in the cohort under study. In patients with homozygous carriership of polymorphic alleles in the MTHFR gene, myocardial infarction was significantly more often

complicated by the development of recurrent coronary events in comparison with groups with heterozygous carriership and the absence of polymorphic alleles in this gene: 88.9% ( $n=8$ ) versus 42.55% ( $n=20$ ),  $\chi^2=6.5$ ,  $p<0.05$  and 28% ( $n=7$ ),  $\chi^2=10.0$ ,  $p<0.01$  respectively.

**Keywords:** methylenetetrahydrofolate reductase, gene polymorphism, homocysteine, myocardial infarction with ST segment elevation

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** the study was conducted in a framework of the innovative project titled “The development and implementation of the technology for selection of reperfusion tactics and prophylactic measures in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation with high risk of rethrombosis in the early and long-term post-infarction period

**For citation:** Mitkovskaya N. P., Balysh E. M., Gusina A. A., Statkevich T. V. *C677T Polymorphism in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 76–81. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-76-81>

## Введение

Метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР) — это фермент, занимающий ключевое место в метаболизме фолиевой кислоты, катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, который является активной формой фолиевой кислоты, необходимой для образования метионина из гомоцистеина. Ген МТГФР локализован на хромосоме 1p36.3. Наиболее изучена мутация, при которой нуклеотид цитозин (С) в позиции 677 заменен тимидином (Т). Такой вариант полиморфизма МТГФР обозначается как мутация *C677T* [1–3]. У лиц, гомозиготных по данной мутации (генотип *677TT*), отмечается термолабильность МТГФР, сопровождающаяся снижением активности фермента примерно до 35% от среднего значения, что проявляется повышением концентрации гомоцистеина в сыворотке крови на 20% [2, 3]. Причинами гипергомоцистеинемии являются нарушения метаболизма гомоцистеина, обусловленные генетическими дефектами, приводящими к дефициту или функциональной недостаточности ключевых ферментов, или дефицитом витаминов  $B_9$  и  $B_{12}$  [1].

Гомоцистеин — это природная серосодержащая аминокислота, продукт метаболизма метионина. Основными ферментами, обеспечивающими трансформацию гомоцистеина в организме в присутствии витаминов  $B_9$ ,  $B_{12}$  и фолиевой кислоты, являются МТГФР и цистатион- $\beta$ -синтетаза [4–7]. В плазме крови присутствует 1–2% свободного гомоцистеина, около 80% связывается с белками плазмы крови, примерно 20% находится в окисленном состоянии, преимущественно в виде смешанного дисульфида цистеинилгомоцистеина и гомоцистеина [4, 8].

Повреждающее действие гомоцистеина реализуется за счет прямого и косвенного механизмов. Первый включает нарушение процессов метилирования в клетках вследствие накопления S-аденозилгомоцистеина, что сопровождается нарушением синтеза нуклеиновых кислот и белков, повреждением структуры хроматина, изменением экспрессии генов, недостаточной репарацией поврежденных белков. Косвенный механизм характеризуется индукцией оксидативного стресса и образованием активных форм кислорода. Гипергомоцистеинемия вызывает повреждение клеток сосудистой эндотелия и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, повышает экспрессию и активность ключевых маркеров воспаления и атерогенеза, уязвимость суще-

ствующих атеросклеротических бляшек. Другие эффекты гомоцистеина включают нарушение синтеза и биодоступности оксида азота, взаимодействие с факторами транскрипции, окисление липопротеидов низкой плотности, снижение эндотелийзависимой вазодилатации [1, 7]. Влияние гипергомоцистеинемии на коагуляционный каскад проявляется в активации прокоагулянтных факторов и ингибировании антикоагулянтной и фибринолитической систем [1].

Цель исследования: выявить клинико-лабораторные особенности течения заболевания у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST и носительством полиморфных аллелей в гене МТГФР.

## Материал и методы

В исследование включен 81 пациент с ИМ с подъемом сегмента ST. В результате выявления носительства мутантных аллелей в гене МТГФР пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 группы: с генотипом *677CC* ( $n=25$ ), с генотипом *677CT* ( $n=47$ ) и с генотипом *677TT* ( $n=9$ ). При оценке распространенности основных кардиоваскулярных факторов риска в исследуемых группах статистически значимых различий выявлено не было (табл. 1). Исследуемые группы также не различались по медикаментозному лечению на догоспитальном и стационарном этапах лечения, срокам проведения и видам реперфузионной терапии.

Для детекции мутации *C677T* в гене 5,10-МТГФР использовали набор Pronto ThromboRisk™ фирмы Pronto Diagnostics Ltd. (Израиль). В этом наборе для идентификации мутации применяется метод амплификации и гибридизации с аллельспецифичными олигонуклеотидами с последующей визуализацией продуктов гибридизации с помощью иммуноферментного анализа [9].

В рамках изучения течения ИМ с подъемом сегмента ST у пациентов с носительством полиморфизма *C677T* в гене МТГФР производилась оценка частоты развития рецидивирующих коронарных событий (РКС) в течение 28 суток от начала заболевания. В качестве РКС рассматривались рецидивирующая ишемия, ранняя постинфарктная стенокардия, рецидивирующий ИМ. К проявлениям рецидивирующей ишемии относили сочетание наличия ангинозного статуса в течение не менее 15 мин с изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде появления «новых» девиаций сегмента ST [10]. Диагноз



Таблица 1

## Характеристика исследуемых групп

Показатели	Генотип 677CC (n=25)	Генотип 677CT (n=47)	Генотип 677TT (n=9)
Возраст, лет; M (95% ДИ)	57,92 (95%ДИ 53,37–62,46)	60,62 (95% ДИ 57,54–63,69)	53,11 (95% ДИ 43,06–63,16)
Мужской пол, % (n)	80 (20)	82,98 (39)	100 (9)
Курение, % (n)	24 (6)	38,29 (18)	55,56 (5)
АГ, % (n)	88 (22)	89,36 (42)	88,89 (8)
Семейный анамнез ранней ИБС, % (n)	8 (2)	6,38 (3)	33,33 (3)
СД, % (n)	20 (5)	12,77 (6)	33,33 (3)
ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup> ; % (n)	68 (17)	74,47 (35)	88,89 (8)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет.

Таблица 2

## Среднегрупповые показатели системы гемостаза в исследуемых группах

Показатели	Генотип 677CC (n=25)	Генотип 677CT (n=47)	Генотип 677TT (n=9)
Д-димеры, мкг/мл; Me (25–75%)	0,22 (0,04–1,42)	1,42 (0,82–1,42)	0,93 (0,09–2,95)
ПАП-комплекс, мкг/л; Me (25–75%)	700 (500–880)	805 (380–955)	1285 (1010–2250)
Антитромбин III, мг/дл; Me (25–75%)	33 (30–42)	31 (29–37)	29 (27–29)

ранней постинфарктной стенокардии устанавливалась в случае наличия у пациента ангинозных приступов в пределах 2 недель после ИМ согласно классификации нестабильной стенокардии E. Braunwald [11]. Рецидивирующий ИМ диагностировался в случае его развития в период от 72 ч до 28 суток от предыдущего при наличии ангинозного приступа, отрицательной динамики на ЭКГ и подъема уровня кардиоспецифических ферментов не менее чем на 20% в сравнении с предыдущим измерением [10, 12].

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA). Согласно с нормальным распределением количественных признаков проверяли с использованием критерия Шапиро — Уилка. В случае нормального распределения признака данные представлялись в виде среднего значения признака (M) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае распределения признака, отличного от нормального, данные представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м перцентилями. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку по закону нормального распределения проводилось при помощи параметрического однофакторного анализа вариаций (ANOVA), в случае распределения признака, отличного от нормального, — рангового анализа вариаций по Крускалу — Уоллису. При получении значения  $p > 0,05$  принимали нулевую гипотезу об отсутствии различий в исследуемых группах. В случае  $p < 0,05$  нулевая гипотеза

за отклонялась и принималась альтернативная гипотеза о различии групп. Различия в величине признаков оценивали на основании критерия z. Проводилась оценка различия между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера, теста  $\chi^2$ . Для выявления взаимосвязи двух признаков выполнялся корреляционный анализ. Для исследования взаимосвязи количественных признаков независимо от вида их распределения, а также количественного и качественного порядкового признака применялся непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Различия считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза более 95% [13].

## Результаты

При наблюдении пациентов исследуемых групп получены данные о более частом развитии РКС в группе пациентов с гомозиготным носительством полиморфных аллелей 5,10-МТГФР — генотип MTHFR 677TT — 88,9% (n=8), чем в группах с генотипами MTHFR 677CT и MTHFR 677CC — 42,55% (n=20),  $\chi^2=6,5$ ,  $p < 0,05$  и 28% (n=7),  $\chi^2=10,0$ ,  $p < 0,01$  соответственно.

При сравнении среднегрупповых значений таких показателей системы гемостаза, как Д-димеры, плазмин- $\alpha^2$ -антиплазминовый комплекс (ПАП) и антитромбин III значимых различий не обнаружено (табл. 2).

Для пациентов с гомозиготным носительством полиморфных аллелей 5,10-МТГФР (генотип MTHFR 677TT) были характерны более высокие показатели Big эндотелина-1 и гомоцистеина, чем для пациентов с ди-

Таблица 3

## Среднегрупповые показатели системы гемостаза в исследуемых группах

Показатель Ме (25–75%)	Генотип 677CC (n=25)	Генотип 677CT (n=47)	Генотип 677TT (n=9)	Критерий Крускала — Уоллиса
Виг эндотелин-1, пг/мл	2,7* (2,2–3,8)	3,75 (2,25–5,35)	10,7 (4,5–14,5)	H=6,91, p=0,032
Гомоцистеин, мкмоль/л	17 (14–20)*	19,5 (16,5–27)	27 (20–28)	H=6,01, p=0,049

Примечание: \* статистическая значимость различия показателей при сравнении с группой с генотипом 677TT при  $p < 0,05$  ( $z=2,6$ ,  $p=0,03$ ); • статистическая значимость различия показателей при сравнении с группой с генотипом 677TT при  $p < 0,05$  ( $z=2,44$ ,  $p=0,043$ ).

ким генотипом *MTHFR* 677CC — 10,7 (4,5–14,5) пг/мл и 27 (20–28) мкмоль/л против 2,7 (2,2–3,8) пг/мл и 17 (14–20) мкмоль/л соответственно,  $p < 0,05$  (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая умеренной силы взаимосвязь уровня гомоцистеинемии с носительством полиморфных аллелей *MTHFR* C677T ( $r=0,43$ ,  $p < 0,05$ ) и уровнем Виг эндотелина-1 ( $r=0,43$ ,  $p < 0,05$ ) у пациентов с крупноочаговым ИМ, включенных в исследование.

## Обсуждение

В настоящее время болезни системы кровообращения сохраняют лидирующую позицию в структуре смертности. В связи с этим обстоятельством не ослабевает научный интерес к раскрытию новых предрасполагающих факторов и патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний.

По данным исследования, включившего 503 пациента (387 мужчин и 116 женщин), средний возраст которых составил 59,4 лет, были получены данные о независимом влиянии на прогноз таких генетических детерминант, как носительство вариантов генов, кодирующих синтез белков цикла реметилирования гомоцистеина TCN 776 CC, *MTHFR* C677 TT/CT и 1298 AA помимо совокупности клинических факторов риска [14]. В исследовании, включившем 271 пациента с ИМ и 141 здорового индивида в возрасте до 45 лет, были получены данные о более высоком риске атеросклероза у носителей мутантной аллели *MTHFR* [15]. Метаанализ 30 исследований, включивших 8140 пациентов с ИМ и 10 522 здоровых лиц, показал, что полиморфизм *MTHFR* C677T ассоциирован с риском развития ИМ у европейцев молодого и зрелого возраста [16]. По данным метаанализа, 80 исследований, включивших 26 000 случаев и 31 813 контролей, получены данные в пользу увеличения риска ИБС, ассоциированного с генотипом *MTHFR* 677CC, на 14% (95% ДИ 5–24%) [17]. Ранее нами были получены данные, что среди пациентов с ИМ, осложненным РКС, удельный вес лиц с генотипом *MTHFR* 677TT достигал 31,58% и был значимо выше, чем в группе с неосложненным течением заболевания (3,45%,  $\chi^2=7,3$ ;  $p < 0,01$ ) [18].

В настоящем исследовании получены данные о более частом развитии РКС как осложнений ИМ с подъемом сегмента ST на фоне гомозиготного носительства полиморфных аллелей в гене МТТФР в сравнении с гетерозиготным носительством и отсутствием полиморфных аллелей

в данном гене — 88,9% ( $n=8$ ) против 42,55% ( $n=20$ ),  $\chi^2=6,5$ ,  $p < 0,05$  и 28% ( $n=7$ ),  $\chi^2=10,0$ ,  $p < 0,01$  соответственно.

Мутация 677T гена МТТФР распространена достаточно широко: около 10% в популяции являются мутантными гомозиготами (TT), 47% — неизменными гомозиготами (CC) и 43% — гетерозиготами (CT) [3]. Однако распространенность данной мутации различается в разных этнических когортах. Так, удельный вес носителей мутантной гомозиготы *MTHFR* 677TT в популяции американцев — выходцев из Африки ниже, чем в европейской популяции (1,3 и 12,8% соответственно) [2]. В белорусской популяции гомозиготное носительство мутации C677T гена МТТФР встречается у 10,2% населения, гетерозиготное носительство — у 48% и частота встречаемости нормального генотипа составляет 41,9% [19]. По результатам исследования Gábor Viktor Szabó, посвященного изучению распространенности данного генетического полиморфизма среди пациентов с атеросклерозом и с и без СД, гетерозиготное носительство *MTHFR* C677T встречалось в контрольной группе у 32% исследуемых, тогда как среди пациентов с СД и ИМ этот показатель составил 53,5%, а среди пациентов с ИМ без СД — 55,1%. Частота гомозиготного носительства мутантной аллели TT составила у пациентов с СД и ИМ 16,8%, а в группе пациентов с ИМ без СД — 21,2% [20].

Согласно нашим данным, удельный вес носителей полиморфных аллелей в гене МТТФР у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST составил 30% ( $n=25$ ) для генотипа 677CC, 58,02% ( $n=47$ ) для генотипа 677CT и 11,11% ( $n=9$ ) для генотипа 677TT.

При анализе 26 статей получены данные о повышении риска ИБС на 20–50% при увеличении концентрации гомоцистеина крови на каждые 5 мкмоль/л [21]. Неблагоприятное влияние носительства полиморфных аллелей *MTHFR* C677T реализуется через снижение активности фермента МТТФР и, как следствие, повышение уровня гомоцистеина в крови. По полученным нами данным, в группе пациентов с гомозиготным носительством полиморфных аллелей (генотип *MTHFR* 677TT) были выявлены более высокие среднегрупповые значения гомоцистеинемии, чем в группе с генотипом *MTHFR* 677CC — 27 (20–28) и 17 (14–20) мкмоль/л соответственно,  $p < 0,05$ , а также получены данные о положительной умеренной силы корреляции уровня гомоцистеинемии с носительством полиморфных аллелей *MTHFR* C677T у пациентов с крупноочаговым ИМ ( $r=0,43$ ,  $p < 0,05$ ).

Гипергомоцистеинемия, запуская оксидативный стресс, участвует в повреждении эндотелия сосудов, что может усиливать эндотелиальную дисфункцию. Нами получены данные о наличии умеренной силы корреляционной связи между уровнем гомоцистеина и Big эндотелина-1 в сыворотке крови у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ).

### Заключение

Среди пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST удельный вес лиц с гомозиготным носительством полиморфных аллелей в гене МТГФР составил 30% испытуемых (генотип 677CC), с гетерозиготным носительством — 58,02% (генотип 677CT).

Для пациентов с гомозиготным носительством полиморфных аллелей в гене МТГФР были характерны более высокие значения уровня Big эндотелина-1 и гомоцистеина в сыворотке крови в сравнении с лицами с генотипом 677CC — 10,7 (4,5–14,5) пг/мл, 27 (20–28) мкмоль/л и 2,7 (2,2–3,8) пг/мл, 17 (14–20) мкмоль/л соответственно,  $p<0,05$ . Выявлена положительная умеренной силы корреляция между носительством полиморфных аллелей МТНFR C677T и уровнями гомоцистеинемии ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ) и Big эндотелина-1 ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ) у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST.

У пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и гомозиготным носительством полиморфных аллелей в гене МТГФР значимо чаще в течение периода наблюдения развивались РКС в сравнении с группами с гетерозиготным носительством и отсутствием полиморфных аллелей в данном гене — 88,9% ( $n=8$ ) против 42,55% ( $n=20$ ),  $\chi^2=6,5$ ,  $p<0,05$  и 28% ( $n=7$ ),  $\chi^2=10,0$ ,  $p<0,01$  соответственно.

### Литература

1. Гусина А. А., Гусина Н. Б. Гипергомоцистеинемия: причины и механизмы повреждающего действия. *Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* 2007; 2: 117–123.
2. Tsai M. Y., Loria C. M., Cao J., Kim Y. Polygenic association with total homocysteine in the post folic acid fortification era: the CARDIA study. *Mol. Genet. Metab.*, 2009; 98(1–2): 181–186. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.05.012.
3. Wald D. S., Law M., Morris J. K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*, 2002; 325(7374): 1202. DOI: 10.1136/bmj.325.7374.1202.
4. Мирошниченко И. И., Птицына С. Н., Кузнецова Н. Н., Калмыков Ю. М. Гомоцистеин — предиктор патологических изменений в организме человека. *РМЖ*. 2009; 4: 224–228.
5. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: под общ. ред. В. А. Снежицкого, В. М. Пырочкина. Гродно: ГрГМУ, 2011: 292.
6. Baszczuk A., Koczyński Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease. *Postepy Hig. Med. Dosw (Online)*. 2014; 68: 579–589. DOI: 10.5604/17322693.1102340.
7. Guillard J. C., Favier A., Potier de Courcy G. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor or a simple marker of vascular disease? *Pathol. Biol. (Paris)*. 2003; 51(2): 101–110.
8. Гусина А. А., Гусина Н. Б. Гипергомоцистеинемия: диагностика и подходы к фармакологической коррекции. *Мед. панорама*. 2007; 1: 25–28.
9. Carmi N., Cohen D., Zvang E., Naparstek E., Deutsch V. Pronto ThromboRisk a novel primer-extension ELISA based assay for the detection of mutations associated with increased risk for

thrombophilia. *J. Clin. Lab. Anal.* 2004; 18(5): 259–264. DOI: 10.1002/jcla.20034.

10. Betriu A., Califf R. M., Bosch X., Guerci A., Stebbins A. L., Barbagelata N. A., Aylward P. E., Vahanian A., Van de Werf F., Topol E. J. Recurrent ischemia after thrombolysis: importance of associated clinical findings. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA [tissue-plasminogen activator] for Occluded Coronary Arteries. *JACC*. 1998; 31(1): 94–102. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00428-2.
11. Болезни сердца и сосудов: руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А. Д. Кэмма, Т. Ф. Люшера, П. В. Серруиса; пер. с англ. под ред. Е. В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 1480.
12. Полонецкий Л. З., Гелис Л. Г., Подпалов В. П., Корнелюк И. В., Мирончик В. В., Стельмашок В. И., Полонецкий О. Л. Диагностика и лечение острых коронарных синдромов с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ: нац. рекомендации; Респ. науч.-практ. центр «Кардиология». Минск: Проф. Издания; 2011: 64.
13. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica Windows. М.: Статистика; 2000: 384.
14. Комаров А. Л., Шахматова О. Г., Ребриков Д. В., Трофимов Д. Ю., Коткина Т. И., Илющенко Т. А., Деев А. Д., Панченко Е. П. Влияние генетических факторов, ассоциированных с тромбозами, на долгосрочный прогноз больных хронической ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011; 7: 409–425.
15. Sakowicz A., Fendler W., Lelonek M., Sakowicz B., Pietrucha B. Genetic polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age. *Biochem. Genet.* 2013; 51(3–4): 230–242. DOI: 10.1007/s10528-012-9558-5.
16. Xuan C., Bai X. Y., Gao G., Yang Q., He G. W. Association between polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and risk of myocardial infarction: a meta-analysis for 8,140 cases and 10,522 controls. *Arch. Med. Res.* 2011; 42(8): 677–685. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.11.009.
17. Lewis S. J., Ebrahim Sh., Smith G. D. Meta-analysis of MTHFR 677C→T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ*. 2005; 331(7524): 1053. DOI: 10.1136/bmj.38611.658947.55.
18. Митьковская Н. П., Статкевич Т. В., Балыш Е. М., Гусина А. А., Патеюк И. В., Каргун Л. В., Сулимчик Е. А. Распространенность полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда и рецидивирующими коронарными событиями. *Молекулярная и прикладная генетика*. 2014; 17: 31–37.
19. Гусина А. А., Гусина Н. Б., Зацепин И. О., Баешко А. А., Наумчик И. В. Роль мутации C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы в развитии венозных тромбозов у жителей Республики Беларусь. *Мед. панорама*. 2007; 3: 77–81.
20. Szabó V. The role and importance of gene polymorphisms in the development of atherosclerosis. *Interv. Med. Appl. Sci.* 2013; 5(1): 46–51. DOI: 10.1556/IMAS.5.2013.1.10.
21. Humphrey L. L., Fu R., Rogers K., Freeman M., Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83(11): 1203. DOI: 10.4065/83.11.1203.

### References

1. Gusina A. A., Gusina N. B. Hyperhomocysteinemia: causes and mechanisms of the damaging effect. *NAS News of Belarus. Ser. med. sciences.* 2007; 2: 117–123 (In Russ).
2. Tsai M. Y., Loria C. M., Cao J., Kim Y. Polygenic association with total homocysteine in the post folic acid fortification era: the CARDIA study. *Mol. Genet. Metab.*, 2009; 98(1–2): 181–186. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.05.012.



3. Wald D. S., Law M., Morris J. K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*, 2002; 325(7374): 1202. DOI: 10.1136/bmj.325.7374.1202.
4. Miroschnichenko I. I., Pticyna S. N., Kuznecova N. N., Kalmykov Yu. M. Homocysteine is a predictor of pathological changes in the human body. *RMZh*. 2009; 4: 224–228 (In Russ).
5. Clinical aspects of hyperhomocysteinemia: ed. by V. A. Snezhickiy, V. M. Pyrochkin. Grodno: GrGMU; 2011: 292 (In Russ).
6. Baszczuk A., Kopczyński Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease. *Postepy Hig. Med. Dosw (Online)*. 2014; 68: 579–589. DOI: 10.5604/17322693.1102340.
7. Guillard J. C., Favier A., Potier de Courcy G. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor or a simple marker of vascular disease? *Pathol. Biol. (Paris)*. 2003; 51(2): 101–110.
8. Gusina A. A., Gusina N. B. Hyperhomocysteinemia: diagnosis and approaches to pharmacological correction. *Med. panorama*. 2007; 1: 25–28 (In Russ).
9. Carmi N., Cohen D., Zvang E., Naparstek E., Deutsch V. Pronto ThromboRisk a novel primer-extension ELISA based assay for the detection of mutations associated with increased risk for thrombophilia. *J. Clin. Lab. Anal.* 2004; 18(5): 259–264. DOI: 10.1002/jcla.20034.
10. Betriu A., Califf R. M., Bosch X., Guerci A., Stebbins A. L., Barbagelata N. A., Aylward P. E., Vahanian A., Van de Werf F., Topol E. J. Recurrent ischemia after thrombolysis: importance of associated clinical findings. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA [tissue-plasminogen activator] for Occluded Coronary Arteries. *JACC*. 1998; 31(1): 94–102. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00428-2.
11. Diseases of the heart and blood vessels: the leadership of the European Society of Cardiology / ed. by A. D. Kjemm, T. F. Ljushner, P. V. Serruis; transl. from eng. Ed. by E. V. Shljahto. Moscow: GEOTAR-Media, 2011: 1480 (In Russ).
12. Poloneckij L. Z., Gelis L. G., Podpalov V. P., Korneljuk I. V., Mironchik V. V., Stel'mashok V. I., Poloneckij O. L. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes with elevation and without ST segment elevation on ECG: nat. recommendations. Rep. scientific-practical center "Cardiology". Minsk: Prof. Editions; 2011: 64 (In Russ).
13. Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica Windows application package. Moscow: Statistika, 2000; 384 (In Russ).
14. Komarov A. L., Shahmatova O. G., Rebrikov D. V., Trofimov D. Yu., Kotkina T. I., Iljushhenko T. A., Deev A. D., Panchenko E. P. The influence of genetic factors associated with thrombosis on the long-term prognosis of patients with chronic coronary heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011; 7: 409–425 (In Russ).
15. Sakowicz A., Fendler W., Lelonek M., Sakowicz B., Pietrucha B. Genetic polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age. *Biochem. Genet.* 2013; 51(3–4): 230–242. DOI: 10.1007/s10528-012-9558-5.
16. Xuan C., Bai X. Y., Gao G., Yang Q., He G. W. Association between polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and risk of myocardial infarction: a meta-analysis for 8,140 cases and 10,522 controls. *Arch. Med. Res.* 2011; 42(8): 677–685. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.11.009.
17. Lewis S. J., Ebrahim Sh., Smith G. D. Meta-analysis of MTHFR 677C→T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ*. 2005; 331(7524): 1053. DOI: 10.1136/bmj.38611.658947.55.
18. Mitkovskaya N. P., Statkevich T. V., Balysh E. M., Gusina A. A., Patejuk I. V., Kartun L. V., Sulimchik E. A. Prevalence of polymorphism of the gene of methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) in patients with large-focal myocardial infarction and recurrent coronary events. *Molecular and applied genetics*. 2014; 17: 31–37 (In Russ)..
19. Gusina A. A., Gusina N. B., Zacepin I. O., Baeshko A. A., Naumchik I. V. The role of the C677T mutation of the gene of methylenetetrahydrofolate reductase in the development of venous thrombosis among residents of the Republic of Belarus. *Medical panorama*. 2007; 3: 77–81 (In Russ)..
20. Szabó V. The role and importance of gene polymorphisms in the development of atherosclerosis. *Interu. Med. Appl. Sci.* 2013; 5(1): 46–51. DOI: 10.1556/IMAS.5.2013.1.10.
21. Humphrey L. L., Fu R., Rogers K., Freeman M., Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83(11): 1203. DOI: 10.4065/83.11.1203.

Поступила 30.09.2018

Received September 30.2018

### Сведения об авторах

**Митковская Наталья Павловна\***, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета.  
E-mail: mitkovskaya1@mail.ru.

**Балыш Елена Михайловна**, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета.  
E-mail: elenashut@tut.by.

**Гусина Ася Александровна**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя».  
E-mail: stowpm2001@tut.by.

**Статкевич Татьяна Васильевна**, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета.  
E-mail: forget-me@tut.by.

### Information about the authors

**Natalia P. Mitkovskaya\***, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology and Internal Diseases Belarusian State Medical University.  
E-mail: mitkovskaya1@mail.ru.

**Elena M. Balysh**, M.D., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Cardiology and Internal Diseases Belarusian State Medical University.  
E-mail: elenashut@tut.by.

**Asya A. Gusina**, M.D., Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Cytogenetic, Molecular-Genetic and Morphological Studies, The Mother and Child National Research Center.  
E-mail: stowpm2001@tut.by.

**Tatiana V. Statkevich**, MD, PHD, Associate Professor of the Department of Cardiology and Internal Diseases Belarusian State Medical University.  
E-mail: forget-me@tut.by.

### Выражение признательности

Авторы выражают благодарность Белорусскому инновационному фонду, лаборатории биохимических исследований научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет», лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований научного отдела ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ СТЕНОЗИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА РЕКОРД-3)

В. В. Рябов<sup>1, 2, 3</sup>, А. Г. Сыркина<sup>1, 3\*</sup>, Н. В. Белокопытова<sup>1</sup>, В. А. Марков<sup>1, 2</sup>, А. Д. Эрлих<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36

<sup>4</sup> Городская клиническая больница № 29 имени Н. Э. Баумана, 111020, Российская Федерация, Москва, Госпитальная площадь, 2

**Цель:** создать портрет, оценить прогноз и принципы терапии у больных острым коронарным синдромом без подъема ST с неструктуривным атеросклерозом коронарных артерий по сравнению с группой с обструктивным атеросклерозом коронарных артерий.

**Материал и методы.** В отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ прошел Регистр острого коронарного синдрома РЕКОРД-3. Также в нем принимали участие еще 45 российских центров. В данной работе анализировались пациенты только с инфарктом миокарда без подъема ST с проведенной коронароангиографией, которых разделили на две независимые группы: 148 лиц с неструктуривным и 537 лиц с обструктивным атеросклерозом коронарных артерий.

**Результаты.** В группе с неструктуривным атеросклерозом коронарных артерий по сравнению с обструктивным женщины составили 75 (50,7%) против 177 (32,9%) человек; у них реже выявлялась артериальная гипертензия — 120 (81,1%) против 475 (88,5%), сахарный диабет — 16 (10,8%) против 115 (21,4%), курение — 32 (21,6%) против 162 (30,2%) больных. В группе с неструктуривным атеросклерозом коронарных артерий было статистически значимо меньше больных с диагностическим подъемом маркеров некроза миокарда. Это может говорить о короткой ишемии миокарда, в ряде случаев не завершившейся его некрозом. Заключительный диагноз инфаркта миокарда с подъемом ST значительно реже подтверждался у пациентов с неструктуривным атеросклерозом коронарных артерий (14,8 против 45,3%). При этом в группе с неструктуривным атеросклерозом коронарных артерий чаще отмечалась «другая сердечная причина госпитализации» (в 29,7 против 2,2% случаев), что объясняет необходимость продолжать диагностический поиск для исключения всех возможных причин возникновения боли в грудной клетке у больных с острым коронарным синдромом. Разнообразие окончательных диагнозов у больных острым коронарным синдромом с подъемом ST с неструктуривным атеросклерозом коронарных артерий и «чистыми» коронарными артериями должно побудить к тщательному изучению и анализу патогенеза у каждого из этих пациентов.

**Заключение.** Типичный пациент с неструктуривным атеросклерозом коронарных артерий при остром коронарном синдроме без подъема ST — это женщина 59 (53:65) лет, имеющая традиционные факторы риска ишемической болезни сердца, однако встречаемость каждого из этих факторов реже, нежели в группе с обструктивным атеросклерозом коронарных артерий. Заключительный диагноз инфаркта миокарда без подъема ST значительно реже подтверждался у пациентов в группе с неструктуривным атеросклерозом коронарных артерий. Летальность в обеих группах не отличалась и была минимальной. Пациентам с неструктуривным атеросклерозом коронарных артерий при остром коронарном синдроме без подъема ST реже назначался в стационаре тикагрелор и статины, но чаще — фондапаринукс. Пациентам с неструктуривным атеросклерозом коронарных артерий при выписке реже рекомендовались все дезагреганты, нитраты, статины.

**Ключевые слова:** неструктуривный атеросклероз коронарных артерий, MINOCA, инфаркт миокарда без подъема ST

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Для цитирования:** Рябов В. В., Сыркина А. Г., Белокопытова Н. В., Марков В. А., Эрлих А. Д. Сравнительная характеристика пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от степени стенозирования коронарных артерий (по данным регистра РЕКОРД-3). Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 82–89. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-82-89>

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION DEPENDING ON EXTENT OF CORONARY ARTERY STENOSIS (RECORD-3 DATA)

V. V. Ryabov<sup>1,2,3</sup>, A. G. Syrkina<sup>1,3\*</sup>, N. V. Belokopytova<sup>1</sup>, V. A. Markov<sup>1,2</sup>, A. D. Erlikh<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> National Research Tomsk State University, 36, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>4</sup> City Clinical Hospital № 29 named after N. E. Bauman, 2, Hospital Square, Moscow, 111020, Russian Federation

**The aim** of the study was to create a patient portrait, to evaluate prognosis, and establish the principles of therapy in patients with acute coronary syndrome without ST elevation with non-obstructive coronary atherosclerosis in comparison with the obstructive coronary atherosclerosis group.

**Material and Methods.** Data come from the acute coronary syndrome register RECORD-3 that was implemented in the Emergency Cardiology Department of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, along with 45 other centers in Russia. Patients with myocardial infarction without ST segment elevation who were exposed to coronary angiography were separated into two independent groups based on whether they had MINOCA or not: 148 persons with non-obstructive coronary atherosclerosis and 537 persons with obstructive coronary atherosclerosis.

**Results.** Non-obstructive coronary atherosclerosis group, compared to obstructive coronary atherosclerosis, comprised 75 women (50.7%) compared to 177 men (32.9%). Hypertension was detected less often in this group: 120 (81.1%) versus 475 (88.5%). The rates of diabetes mellitus were 16 (10.8%) versus 115 (21.4%) and the rates of smoking were 162 patients (30.2%) versus 32 (21.6%), respectively, in patients with and without non-obstructive coronary atherosclerosis. Non-obstructive coronary atherosclerosis group had significantly lower rate of individuals with diagnostic increase in cardiospecific enzymes. This may be indicative of non-prolonged myocardial ischemia that, in some cases, does not lead to necrosis. The final diagnosis of non-ST segment elevation myocardial infarction was significantly less confirmed in patients with non-obstructive coronary atherosclerosis (14.8 vs. 45.3%). However, in this group, the “other cardiac cause of hospitalization” was more frequent (29.7 vs. 2.2% of cases), which explains the need to continue the diagnostic search to exclude all possible causes of the chest pain. The variety of final diagnoses in patients with acute coronary syndrome with non-obstructive coronary atherosclerosis and “clean” coronary arteries should encourage a thorough analysis of the pathogenesis in each of these patients.

**Conclusion.** A typical acute coronary syndrome patient with non-obstructive coronary atherosclerosis without ST segment elevation was represented by a 59 (53:65)-year-old woman with traditional risk factors for coronary heart disease, but the incidence of each of these factors was less than in the obstructive coronary atherosclerosis group. Final diagnosis of non-ST segment elevation myocardial infarction was confirmed significantly less often in patients with non-obstructive coronary atherosclerosis. The mortality rates did not differ between groups and were minimal. Acute coronary syndrome patients with non-obstructive coronary atherosclerosis without ST segment elevation were less likely to receive ticagrelor and statins in hospital, but they were administered more often with fondaparinux. Patients with non-obstructive coronary atherosclerosis at discharge were less likely to be recommended to take antiplatelet agents, statins, and nitrates.

**Keywords:** non-obstructive coronary artery atherosclerosis, MINOCA, non-ST segment elevation myocardial infarction

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Ryabov V. V., Syrkina A. G., Belokopytova N. V., Markov V. A., Erlikh A. D. Comparative Characteristics of Patients with Acute Coronary Syndrome without ST Segment Elevation Depending on Extent of Coronary Artery Stenosis (RECORD-3 Data). Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 82–89. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-82-89>

### Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, опубликованным в 2016 г., среди 10 основных причин смертности и потери трудоспособности у лиц зрелого и пожилого возраста во многих странах мира на первом месте значится ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Инфаркт миокарда (ИМ) является одной из ее форм и наиболее частой причиной смерти.

В основе патогенеза ИМ лежит нарушение целостности эндотелия коронарной артерии (КА), эрозия или раз-

рыв гемодинамически значимой атеросклеротической бляшки, адгезия тромбоцитов, эритроцитов и фибрина с формированием «тромбоцитарной пробки» и быстрым ростом пристеночного тромба. Все вышеперечисленное, как правило, приводит к окклюзии артерии с развитием ишемии, повреждения и некроза кровоснабжаемой данной КА области миокарда [2].

В то же время, по данным инвазивной коронарной ангиографии (КАГ), клинические проявления ИБС возникают и у 3,5–13,0% больных на фоне необструктивного атеросклероза КА (НОКА) [3, 4].

Может ли возникнуть ИМ при незначительном атеросклеротическом поражении КА или без оно? Да, может. Существует мнение, что у этих больных в роли ключевого патогенетического фактора могут выступить гиперкоагуляция, развитие воспалительного процесса в виде миокардита (особенно вызванного вирусной или хламидийной инфекцией), интенсивные физические нагрузки, могущие спровоцировать острую ишемию миокарда, спазм КА [5].

В последнее время для обозначения ИМ у пациентов с суженными менее чем на 50% КА используют термин MINOCA — Myocardial INfarction with NObstructive Coronary Arteries. MINOCA развивается у 5–10% всех пациентов с ИМ [6]. В нашей статье в качестве русскоязычного аналога этого термина мы используем аббревиатуру НОКА.

С целью получения реальной картины диагностики и лечения больных во всем мире проводятся разнообразные регистры, в том числе регистры острого коронарного синдрома (ОКС) [7, 8].

Наша работа выполнена на основании анализа данных Российского регистра ОКС РЕКОРД-3. Кураторами данного проекта являются доктор мед. наук А. Д. Эрлих и профессор Н. А. Грацианский (Москва) [9].

Опыт отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии г. Томска складывается из участия в Европейском регистре ОКС SnapShot в 2010 г., а также в российских регистрах РЕКОРД, РЕКОРД-2 и РЕКОРД-3 [9, 10].

Данные РЕКОРД-3 помогут оценить реальную практику в случаях с MINOCA, в том числе и в сравнении с пациентами с обструктивным атеросклерозом коронарных артерий (ОКА).

Цель: составить портрет, определить прогноз и принципы терапии у больных ОКС без подъема ST с НОКА, сравнить полученные данные с группой с ОКА.

## Материал и методы

Российский независимый регистр ОКС РЕКОРД-3 был организован и проведен в 2015 г. В регистре приняли участие 46 стационаров из 37 городов 21 региона России. Включение пациентов в регистр проводилось начиная с 11 марта 2015 г. в течение 1 мес.

Наше исследование — когортное ретроспективное, сплошная выборка больных.

Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии включения в РЕКОРД-3 — все пациенты с подозрением на ОКС, госпитализированные в первые сутки от начала индексного события. Критерии исключения — пациенты с ИМ, развившимся вследствие чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования, а также пациенты, уже включенные в данный регистр либо переведенные из другой больницы.

В нашей работе мы подвергли анализу данные о больных нашего отделения и всех «инвазивных» центров только с ИМ без подъема ST (ИМбпST) с проведенной КАГ.

В общей сложности в регистр попали 2370 пациентов, из них была вычленена подгруппа больных без подъема сегмента ST на электрокардиограмме, далее из этой подгруппы были выделены пациенты, пролеченные в инвазивных центрах, откуда впоследствии отобраны пациенты, которым проводилась КАГ.

Далее, на основании присутствия или отсутствия НОКА пациенты были разделены на две независимые группы: 537 человек с ОКА и 148 человек с НОКА.

При наличии атеросклеротического поражения КА 50% и более пациенты были отнесены к 1-й группе. Если сужения КА были менее 50% или отсутствовали, то эти больные были отнесены ко 2-й группе.

У каждого пациента, попавшего в регистр, фиксировались жалобы, данные анамнеза, клинические и демографические данные, результат объективного осмотра и лабораторные показатели. Особое внимание уделялось лечебным мероприятиям на догоспитальном, госпитальном этапе и при выписке.

Полученные качественные и количественные показатели сформировали базу данных.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 11.0, StatSoft.

Оценивались значения статистики Пирсона хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с помощью анализа таблиц сопряженности, использовался достигнутый уровень значимости ( $p$ ) и фи-коэффициент ( $\varphi$ ) — показатель силы связи. В таблицах и тексте качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли в процентах от общего количества больных в группе,  $n$  (%).

Метод Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса применялся для проверки нормальности распределения. Количественные данные представлены в виде  $Me$  (Q1:Q4), где  $Me$  — медиана, Q1 — нижний квартиль, Q4 — верхний квартиль. В связи с отсутствием нормального распределения для анализа количественных признаков применялся тест Манна — Уитни.

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

Всего в регистре РЕКОРД-3 приняли участие 685 пациентов с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST.

Каналы поступления больных: в порядке скорой медицинской помощи — 51,6%, по направлению поликлиники — 19,9%, переводом из других больниц — 18,7%, по самообращению — 9,8%.

Сравнительные анамнестические данные пациентов обеих групп приведены в таблице 1.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, среди пациентов с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST с НОКА преобладали женщины, кроме того, эти пациенты оказались несколько моложе, чем пациенты с ОКА, что оказалось сопоставимо с данными других исследователей [6].

При сравнении анамнестических данных выявлено, что у пациентов с ОКА в качестве фактора риска чаще

Таблица 1

**Сравнительные клинико-anamnestические характеристики пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в зависимости от степени сужения КА**

Показатели	1-я группа, ОКА (n=537)	2-я группа, НОКА (n=148)	p
Женский пол, n (%)	177 (32,9)	75 (50,7)	0,0001
Возраст, лет, Me (Q25:Q75)	63 (57:71)	59 (53:65)	0,089
Инфаркт миокарда, n (%)	214 (39,8)	36 (25,3)	0,0005
Стенокардия напряжения, n (%)	373 (69,5)	87 (58,8)	0,0001
Артериальная гипертензия, n (%)	475 (88,5)	120 (81,1)	0,011
Отягощенная наследственность по ИБС, n (%)	125 (23,3)	43 (29,1)	0,151
Известная гиперлипидемия, n (%)	137 (25,5)	40 (27)	0,7
Сахарный диабет, n (%)	115 (21,4)	16 (10,8)	0,004
Курение, n (%)	162 (30,2)	32 (21,6)	0,041

Примечание: Me — медиана, Q25 — нижний квартиль, Q75 — верхний квартиль.

Таблица 2

**Клинические данные госпитализированных пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в зависимости от степени сужения КА**

Показатели, Me (Q25:Q75)	1-я группа, ОКА (n=537)	2-я группа, НОКА (n=148)	p
Время от начала симптомов до поступления, часов	1,40 (1,05:3,10)	1,28 (0,45:3,28)	
Баллы по шкале GRACE	108 (92:125)	88 (80:107)	0,024
Повышение тропонина, n (%)	188 (50,8)	22 (21,8)	0,000001
Повышение КФК-МВ, n (%)	157 (39,6)	17 (15,7)	0,000004
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	140 (129:160)	140 (120:150)	
Частота сердечных сокращений в мин.	75 (66:81)	74 (68:80)	
Фракция выброса левого желудочка, %	55 (50:62)	56 (55:62)	
Летальность, n (%)	7 (1,3)	0 (0)	

Примечание: пустые ячейки — p более 0,05.

значилось курение, они чаще страдали сахарным диабетом, артериальной гипертензией и в прошлом уже имели клинические проявления ИБС (перенесенный ИМ, стенокардия напряжения).

При оценке жалоб на момент поступления в стационар отмечено, что в большинстве случаев имел место типичный болевой синдром: у 478 (89%) пациентов из 1-й группы и у 135 (91,2%) пациентов из 2-й группы,  $p=0,62$ .

Для оценки риска смерти на госпитальном этапе использовалась шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), учитывающая значение возраста, систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, уровня креатинина крови, класс острой левожелудочковой недостаточности по классификации Killip, наличие остановки кровообращения на момент госпитализации, смещение сегмента ST, повышенный уровень маркеров некроза миокарда. Низким считали риск при значении суммы баллов 108 и менее, средним — 109–140 баллов, высоким — более 140 баллов [11].

Клинические данные на момент поступления в стационар представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, на момент поступления по клиническим показателям в целом группы не отличались.

Однако по шкале GRACE пациенты из группы с НОКА представляли меньший риск в отношении госпитальной летальности, чем пациенты с ОКА. Косвенно это подтвердилось тем, что летальность в группе с ОКА в количестве 7 (1,3%) человек все же была против полного отсутствия смертей среди лиц из группы с НОКА несмотря на то, что статистически значимого различия по группам по этому показателю достигнуто не было.

Самое выраженное статистически значимое отличие было обнаружено по факту диагностически значимого повышения как кардиоспецифического тропонина, так и МВ фракции креатинфосфокиназы. В группе с ОКА данные показатели более чем в 2 раза превышали таковые в группе с НОКА.

Анализ догоспитального приема лекарственных препаратов показал, что регулярно ацетилсалициловую кислоту принимали 225 пациентов (42,1%) из 1-й группы и 60 пациентов (41,4%) из 2-й группы. Пациенты с ОКА по сравнению с больными с НОКА реже получали терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента — 10,2% случаев против 15,2% случаев, но у них чаще использовались нитросодержащие препараты — 14,8% случаев против 9,9% случаев; бета- адре-



Таблица 3

**Использование различных препаратов на амбулаторном этапе у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в зависимости от степени сужения КА**

Препараты, л (%)	1-я группа, ОКА (n=537)	2-я группа, НОКА (n=148)	p
Аспирин	225 (42,1)	60 (41,4)	
Клопидогрель	63 (11,8)	14 (9,6)	
иАПФ	54 (10,2)	22 (15,2)	0,028
Бета-адреноблокаторы	196 (36,8)	49 (33,8)	
Нитропрепараты	79 (14,8)	13 (9,9)	0,06
Статины	121 (22,7)	28 (19,3)	

Примечание: пустые ячейки —  $p$  более 0,05.

ноблокаторы использовались практически одинаково в обеих группах.

Сравнительная частота использования различных медикаментов на амбулаторном этапе лечения представлена в таблице 3.

Терапия в стационаре у этих двух групп была во многом схожа. В то же время с учетом того, что важной особенностью медикаментозного лечения ОКС без подъема сегмента ST, появившейся в последние годы, является наличие нового антитромбоцитарного препарата — тикагрелора, было отмечено более частое его назначение пациентам с ОКА. Отмечалось более частое использование фондапаринукса в группе с НОКА. Статины назначались статистически значимо реже в группе с НОКА.

Сравнительная частота назначения антитромбоцитарных, антикоагулянтных и других препаратов на госпитальном этапе в сравниваемых группах представлена на рисунке 1.

Статистически значимые отличия появились при выписке из стационара. Так, пациентам с НОКА реже рекомендовались все дезагреганты, чаще назначались нитраты. Кроме того, пациентам данной группы реже рекомендовались статины, в то же время в ряде исследований показан положительный долгосрочный прогноз у этой группы больных на фоне использования статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов [6, 12].

На рисунке 2 представлены данные о назначенном при выписке в обеих группах медикаментозном лечении.

Длительность пребывания в стационаре оказалась меньше в группе с НОКА — 8 (6:11) сут, а в группе с ОКА — 10 (8:13) сут,  $p=0,056$ .

Окончательный диагноз ИМ был установлен у 45,3% пациентов в группе с ОКА и у 14,8% пациентов в группе с НОКА,  $p<0,001$ . При этом в группе с НОКА чаще отмечалась «другая сердечная причина госпитализации»

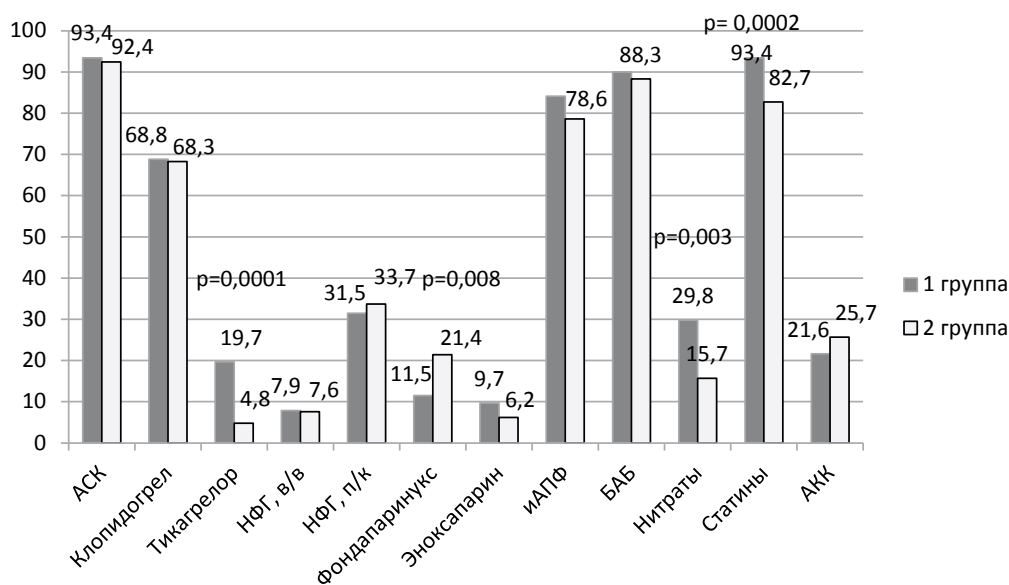


Рис. 1. Частота назначения различных медикаментов на госпитальном этапе лечения у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в зависимости от степени сужения КА

Примечание: АКК — антагонисты кальциевых каналов, АСК — ацетилсалициловая кислота, БАБ — бета-адреноблокаторы, в/в — внутривенно, иАПФ — ингибиторы АПФ, НФГ — нефракционированный гепарин, п/к — подкожно.

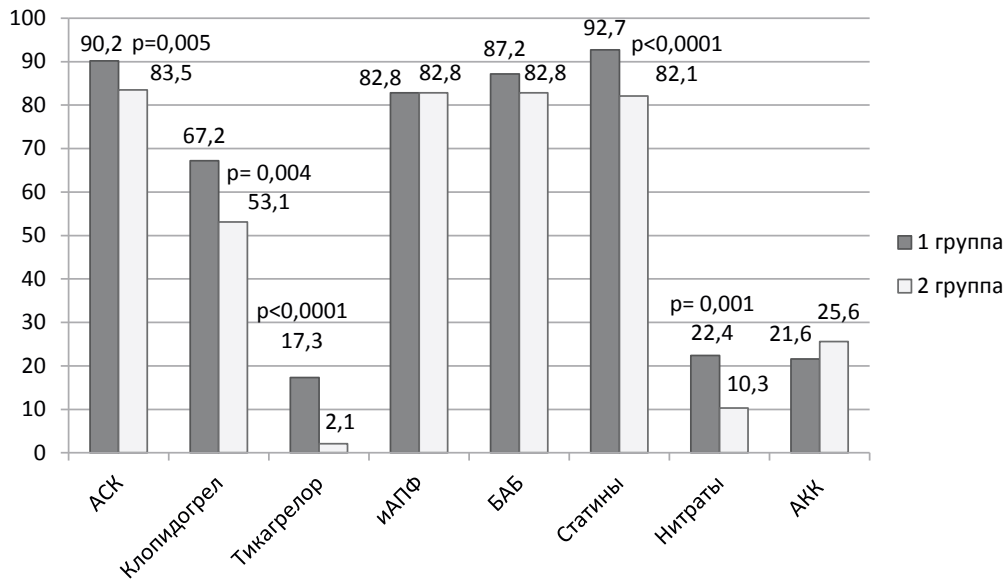


Рис. 2. Назначение лекарственных препаратов при выписке у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в зависимости от степени сужения КА

(в 29,7 против 2,2% случаев,  $p<0,001$ ). Данный факт демонстрирует необходимость продолжения диагностического поиска для исключения всех возможных причин возникновения боли в грудной клетке, поскольку довольно часто у этой когорты больных выявляется некоронарогенная патология [13, 14]. В ряде случаев это требует проведения дополнительных методов обследования, например анализа крови на наличие тромбофилий, генетических аномалий, МРТ сердца, биопсии миокарда и т. д., что в итоге приведет к назначению этиотропной и патогенетической терапии с учетом уточненного или нового диагноза.

### Заключение

С помощью российского регистра ОКС РЕКОРД-3 стало возможным проанализировать данные пациентов с ОКС без подъема сегмента ST с НОКА и ОКА.

Типичный пациент с НОКА при ОКС без подъема ST — это женщина 59 (53:65) лет, имеющая общепринятые факторы риска ИБС, однако встречаемость каждого из этих факторов реже, нежели в группе с ОКА. Летальность в обеих группах не отличалась и была минимальной.

С целью улучшения диагностики и прогноза необходимо детально анализировать патогенез заболевания в каждом отдельном случае у больных с НОКА, поскольку именно у них он наиболее разнообразен. Как правило, имеет место сочетание нескольких патогенетических механизмов, что требует выделения ведущего фактора и более интенсивного воздействия именно на него.

Пациенты с НОКА при ОКС без подъема ST реже получали тикагрелор и статины в стационаре, но чаще — фондапаринукс. Пациентам с НОКА при выписке реже рекомендовались все дезагреганты, статины, нитраты.

### Литература

- World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206498/1/9789241565264\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206498/1/9789241565264_eng.pdf)
- Марков В. А., Вышлов Е. В. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. Томск: STI; 2011: 148. ISBN 978-5-93629-424-2.
- Poku N., Noble S. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): a whole new ball game. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2017; 15(1): 7–14. DOI: 10.1080/14779072.2017.1266256.
- Tornvall P, Brolin E. B., Caidahl K., Cederlund K., Collste O., Daniel M., Ekenbäck C., Jensen J., Y-Hassan S., Henareh L., Hofman-Bang C., Lyngå P., Maret E., Sarkar N., Spaak J., Sundqvist M., Sörensson P, Ugander M., Agewall S. The value of a new cardiac magnetic resonance imaging protocol in Myocardial Infarction with Non-obstructive Coronary Arteries (MINOCA) — a case-control study using historical controls from a previous study with similar inclusion criteria. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017; 17(1): 199. DOI: 10.1186/s12872-017-0611-5.
- Пархоменко Ю. В., Иванов П. А., Лыков А. В. Инфаркт миокарда при неизмененных коронарных артериях. *Всероссийский журнал научных публикаций.* 2013; 4: 19. <https://cyberleninka.ru/article/n/infarkt-miokarda-pri-neizmenyonnyh-koronarnyh-arteriyah>
- Lindahl B., Baron T., Erlinge D., Hadziiosmanovic N., Norden-skjöld A., Gard A., Jernberg T. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2017; 135(16): 1481–1489. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336.
- Бойцов С. А., Довгалецкий П. Я., Гриднев В. И., Ощепкова Е. В., Дмитриев В. А. Сравнительный анализ данных Российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома. *Кардиологический вестник.* 2010; 5(1): 82–86. [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_20311430\\_67300240.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_20311430_67300240.pdf)
- Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST в практике Российских стационаров: сравнительные данные регистров РЕКОРД-2 и РЕКОРД. *Кардиология.* 2012; 10: 9–16. [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_18652857\\_25865304.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_18652857_25865304.pdf)
- Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика паци-

- ентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016; 4: 16–24. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16-24.
10. Рябов В. В., Сыркина А. Г., Белокопытова Н. В., Марков В. А., Эрлих А. Д. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с неструктивным поражением коронарного русла: данные регистра РЕКОРД-3. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 151(11): 15–21. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-15-21.
  11. Fox K. A., Dabbous O. H., Goldberg R. J., Pieper K. S., Eagle K. A., Van de Werf F., Avezum A., Goodman S. G., Flather M. D., Anderson F. A. Jr, Granger C. B. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006; 333(7578): 1091. DOI: 10.1136/bmj.38985.646481.55.
  12. Лупанов В. П., Доценко Ю. В. Диагностика и лечение больных с кардиальным синдромом X. *Российский медицинский журнал*. 2009; 14: 903–909. [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_17921145\\_51684548.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_17921145_51684548.pdf)
  13. Sara J. D. S., Prasad M., Zhang M., Lennon R. J., Herrmann J., Lerman L. O., Lerman A. High-sensitivity C-reactive protein is an independent marker of abnormal coronary vasoreactivity in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2017; 190: 1–11. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.02.035.
  14. Гомбоева С. Б., Рябов В. В., Шелковникова Т. А., Усов В. Ю., Баев А. Е. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у пациентов с неструктивным атеросклерозом коронарных артерий. *Сибирский медицинский журнал*. 2017; 32(1): 39–46. [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_29677267\\_20295236.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_29677267_20295236.pdf)
- Data from RECORD-2 and RECORD Registries. *Kardiologia*. 2012; 10: 9–16 (In Russ). [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_18652857\\_25865304.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_18652857_25865304.pdf)
9. Erlikh A. D., Gratsiansky N. A. Registry of acute coronary syndromes RECORD-3. Characteristics of patients and results of in hospital treatment. *Kardiologia*. 2016; 4: 16–24 (In Russ).
  10. Ryabov V. V., Syrkin A. G., Belokopytova N. V., Markov V. A., Erlykh A. D. Acute coronary syndrome with ST segment elevation in patients with non-obstructive coronary disease: data from the RECORD-3 registry. *Russ. J. Cardiol.* 2017; 151(11): 15–21 (In Russ).
  11. Fox K. A., Dabbous O. H., Goldberg R. J., Pieper K. S., Eagle K. A., Van de Werf F., Avezum A., Goodman S. G., Flather M. D., Anderson F. A. Jr, Granger C. B. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006; 333(7578): 1091. DOI: 10.1136/bmj.38985.646481.55.
  12. Lupanov V. P., Dotsenko Y. V. Diagnosis and treatment of patients with cardiac syndrome X. *Russian Medical Journal*. 2009; 14: 903–909 (In Russ). [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_17921145\\_51684548.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_17921145_51684548.pdf)
  13. Sara J. D. S., Prasad M., Zhang M., Lennon R. J., Herrmann J., Lerman L. O., Lerman A. High-sensitivity C-reactive protein is an independent marker of abnormal coronary vasoreactivity in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2017; 190: 1–11. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.02.035.
  14. Gomboeva S. B., Ryabov V. V., Shelkovnikova T. A., Usov V. Y., Baev A. E. The magnetic resonance imaging of the heart possibilities in differential diagnosis of acute coronary syndrome in non-obstructive coronary artery atherosclerosis patients. *Siberian Medical Journal*. 2017; 32(1): 39–46 (In Russ). [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_29677267\\_20295236.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_29677267_20295236.pdf)

## References

1. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206498/1/9789241565264\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206498/1/9789241565264_eng.pdf)
2. Markov V. A., Vyshlov E. V. Thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Tomsk: STT*; 2011: 148 (In Russ).
3. Poku N., Noble S. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): a whole new ball game. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2017; 15(1): 7–14. DOI: 10.1080/14779072.2017.1266256.
4. Tornvall P., Brolin E. B., Caidahl K., Cederlund K., Collste O., Daniel M., Ekenbäck C., Jensen J., Y-Hassan S., Henareh L., Hofman-Bang C., Lyngå P., Maret E., Sarkar N., Spaak J., Sundqvist M., Sörensson P., Ugander M., Agewall S. The value of a new cardiac magnetic resonance imaging protocol in Myocardial Infarction with Non-obstructive Coronary Arteries (MINOCA) — a case-control study using historical controls from a previous study with similar inclusion criteria. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017; 17(1): 199. DOI: 10.1186/s12872-017-0611-5.
5. Parkhomenko Y. V., Ivanov P. A., Lykov A. V. Myocardial infarction with unchanged coronary arteries. *All-Russian Journal of Scientific Publications*. 2013; 4: 19 (In Russ). <https://cyberleninka.ru/article/n/infarkt-miokarda-pri-neizmenyonykh-koronarnykh-arteriyah>
6. Lindahl B., Baron T., Erlinge D., Hadziosmanovic N., Nordenskjöld A., Gard A., Jernberg T. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017; 135(16): 1481–1489. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336.
7. Boitsov S. A., Dovgalevskii P. Y., Gridnev V. I., Oschepkova E. V., Dmitriev V. A. Comparative analysis of data from the Russian and foreign registers of acute coronary syndrome. *Kardiologicheskii vestnik*. 2010; 5(1): 82–86 (In Russ). [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_20311430\\_67300240.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_20311430_67300240.pdf)
8. Erlikh A. D., Gratsiansky N. A. Acute Non ST-Elevation Coronary Syndrome in Real Practice of Hospitals in Russia. Comparative

Посылана 08.10.2018  
Received October 08.2018

## Информация о вкладе авторов

Группа авторов, а именно Сыркина А. Г., Белокопытова Н. В., Рябов В. В., Марков В. А., Эрлих А. Д., приняла участие в следующем: разработка концепции и дизайна рукописи, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, подготовка рукописи к печати, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

## Сведения об авторах

**Рябов Вячеслав Валерьевич**, д-р мед. наук, руководитель отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Национальный исследовательский Томский государственный университет, исполняющий обязанности заведующего кафедрой, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

**Сыркина Анна Геннадьевна\***, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, старший научный сотрудник лаборатории биофотоники, Национальный исследовательский Томский государственный университет.  
E-mail: sag@cardio-tomsk.ru.

**Белокопытова Наталья Владимировна**, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: nvb76@mail.ru.

**Марков Валентин Алексеевич**, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
E-mail: markov@cardio-tomsk.ru.

**Эрлих Алексей Дмитриевич**, д-р мед. наук, заведующий отделением кардиореанимации, Городская клиническая больница № 29 имени Н. Э. Баумана.  
E-mail: alexeyerlikh@yahoo.com.

### Information about the authors

**Vyacheslav V. Ryabov**, Dr. Sci. (Med.), Head of Emergency Cardiology Department, Research Institute of Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research

Tomsk State University, Acting Head of Department, Professor of Cardiology Department of the Siberian State Medical University.  
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

**Anna G. Syrkina\***, Dr. Sci. (Med.), Researcher of Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences; Senior Researcher of Biophotonics Laboratory, National Research Tomsk State University.  
E-mail: sag@cardio-tomsk.ru.

**Natalya V. Belokopytova**, Dr. Sci. (Med.), Researcher of Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: nvb76@mail.ru.

**Valentin A. Markov**, Dr. Sci. (Med.), PhD, Leading Researcher of Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Professor of Cardiology Department, Siberian State Medical University.  
E-mail: markov@cardio-tomsk.ru.

**Alexey D. Erlikh**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Cardioreanimation Department of the City Clinical Hospital No. 29 n. a. N. E. Bauman.  
E-mail: alexeyerlikh@yahoo.com.



## ОЦЕНКА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СИМПАТОВАГАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

В. Э. Олейников\*, Е. В. Душина, М. В. Лукьянова, Ю. А. Барменкова, И. Я. Моисеева

Пензенский государственный университет,  
440026, Российская Федерация, Пенза, ул. Красная, 40

**Цель:** Провести анализ влияния вегетативного статуса регуляции сердечной деятельности в ранние сроки инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на фрагментированную активность, развитие и прогрессирование сердечной недостаточности и отдаленный прогноз пациентов.

**Материал и методы.** В исследование включено 143 человека. Для выявления нормальных значений параметров variability ритма обследовано 54 здоровых добровольца. Группу наблюдения составили 89 больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым выполнялось суточное мониторирование ЭКГ на 7–9-е сутки, 24 и 48-й неделях с оценкой variability ритма, поздних потенциалов желудочков. В те же сроки определяли уровень мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного С-реактивного белка. Каждые 12 недель пациенты выполняли тест с 6-минутной ходьбой. В качестве end-point отслеживалось развитие повторных сердечно-сосудистых событий.

**Результаты.** Больные по результатам анализа variability ритма на 7–9-е сутки инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST были разделены на группы: группа 1 с нормальным тонусом variability ритма, группа 2 — с повышенными симпатическими влияниями на ритм. В группе 1 регистрировался выраженный регресс уровня мозгового натрийуретического пептида уже к 24-й неделе после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка снизилась во всех группах. Только в группе нормального тонуса variability ритма зафиксирована благоприятная трансформация показателей, отражающих фрагментированную активность миокарда — HFLA и RMS. Риск развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение 48 недель инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в группе с доминирующей симпатической активностью был значительно выше, чем в группе нормального вегетативного статуса.

**Заключение.** Гиперсимпатикотония в острый период инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST ассоциировалась с повышением относительного риска развития повторных кардиальных событий и отрицательно отражалась на динамике лабораторных индикаторов развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** холтеровское мониторирование ЭКГ, variability сердечного ритма, поздние потенциалы желудочков, высокочувствительный С-реактивный белок, мозговой натрийуретический пептид

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** работа выполнена при финансовой поддержке проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ «Новые технологии системного использования двухмерного отслеживания пятен у больных острым инфарктом миокарда на основе математического моделирования» (18.1369.2017/4.6)

**Для цитирования:** Олейников В. Э., Душина Е. В., Лукьянова М. В., Барменкова Ю. А., Моисеева И. Я. Оценка и прогностическое значение симпатовагального статуса пациентов в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 90–97. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-90-97>

## ESTIMATION AND PROGNOSTIC VALUE OF THE PATIENTS SIMPATOVAGAL STATUS IN THE ACUTE PERIOD OF MYOCARDIAL INFARCT WITH ST SEGMENT ELEVATION

V. E. Oleynikov\*, E. V. Dushina, M. V. Lukyanova, J. A. Barmenkova, I. Ya. Moiseeva

Penza State University,  
40, Krasnaja str., Penza, 440026, Russian Federation

**The aim** of the study was to analyze the impact of the status of cardiac autonomic nervous regulation on the fragmentation activity, development and progression of heart failure, and the long-term prognosis in patients with early ST segment elevation myocardial infarction.

**Material and Methods.** The study included 143 subjects; 54 healthy volunteers were examined to identify normal values of heart rhythm variability parameters. The observation group comprised 89 patients with ST segment elevation myocardial infarction who underwent 24-hour ECG monitoring at day 7 to 9 as well as at 24 and 48 weeks with follow up assessment of heart rate variability and late ventricular potentials. At the time points, the levels of brain natriuretic peptide and highly

sensitive C-reactive protein were determined. Patients underwent a 6-min walk test every 12 weeks. The development of repeated cardiovascular events has been monitored as an end-point. Patients were assigned to two groups according to results of heart rhythm variability analysis at day 7–9 after onset of ST segment elevation myocardial infarction: group 1 had normal heart rate variability; group 2 had increased sympathetic impact on rhythm.

**Results.** In group 1, a pronounced regression of the brain natriuretic peptide level was registered 24 week after onset of ST segment elevation myocardial infarction. The value of C-reactive protein decreased in all groups. A favorable transformation of the indices reflecting the fragmentation activity — high-frequency low-amplitude and root mean square — of the myocardium was recorded only in the group with normal heart rate variability parameters. The risk of repeated cardiovascular events during 48 weeks after ST segment elevation myocardial infarction was significantly higher in the group with dominant sympathetic activity than in the group with normal status of the autonomic nervous system.

**Conclusion.** Hypersympathicotonia in the acute period of ST segment elevation myocardial infarction was associated with an increased relative risk of repeated cardiac events and negatively affected the dynamics of laboratory parameters indicative of heart failure development and progression.

**Keywords:** holter ECG monitoring, heart rate variability, late ventricular potentials, highly sensitive C-reactive protein, brain natriuretic peptide

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** this work was done with financial support of the project part of state task in the area of scientific activities of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation "New technologies of systemic use of two-dimensional speckle tracking in acute myocardial infarction patients based on mathematical modeling" (18.1369.2017/4.6)

**For citation:** Oleynikov V. E., Dushina E. V., Lukyanova M. V., Barmenkova J. A., Moiseeva I. Ya. Estimation and Prognostic Value of the Patients Simpatovagal Status in the Acute Period of Myocardial Infarct with ST Segment Elevation. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 90–97. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-90-97>

## Введение

Важную роль в патогенезе инфаркта миокарда (ИМ) и последующем развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН) играет гиперактивация симпатических влияний на сердце [1, 2]. Известно, что ИМ с подъемом сегмента ST (ИМПСТ) способствует выраженному снижению вариабельности ритма (ВСР) за счет угнетения активности парасимпатической составляющей регуляции сердечного ритма, а восстановление вегетативных влияний происходит лишь к 6–12-му месяцу после перенесенного ИМ. Однако даже с течением времени показатели ВСР не возвращаются к исходному уровню [3, 4].

Результаты крупных рандомизированных клинических исследований (CARISMA, GISSI, ISHNE-HRS) подтверждают тот факт, что снижение ВСР в постинфарктном периоде отражает нарушения нейровегетативной регуляции сердечной деятельности и представляет собой маркер высокого риска внезапной сердечной смерти, общей смертности, а также развития и быстрого прогрессирования ХСН [2, 5, 6]. Несмотря на активное изучение проблемы гипертонии и индифферентности сердечной мышцы к парасимпатическим вегетативным стимулам у пациентов с ИМ, остается открытым вопрос о влиянии статуса вегетативной регуляции сердечного ритма в ранние сроки ИМПСТ на дальнейшее течение постинфарктного периода.

Цель данного исследования состояла в изучении характеристик ВСР в острую стадию ИМПСТ с оценкой их влияния на прогноз, а также лабораторные, функциональные маркеры развития ХСН и электрическую нестабильность миокарда.

## Материал и методы

В клиническое исследование, одобренное локальным этическим комитетом, включено 143 человека, подписав-

ших информированное согласие. В группу наблюдения вошли 89 больных ИМПСТ в возрасте 52,7 (47; 59) лет, соответствующих критериям включения (возраст от 35 до 65 лет, гемодинамически значимый стеноз исключительно инфаркт-связанной венечной артерии) и не имевших критериев исключения: повторный ИМ, стеноз других коронарных артерий более 50%, нарушение внутрижелудочковой проводимости с  $QRS \geq 100$  мс, не синусовый ритм, тяжелая сопутствующая патология.

Группу сравнения, необходимую для определения нормальных значений показателей ВСР, составили 54 здоровых лица без сердечно-сосудистых заболеваний, а также других состояний, способных повлиять на вегетативную регуляцию сердечной деятельности. Группы здоровых и больных добровольцев были сопоставимы по возрасту, полу и антропометрическим характеристикам.

Пациенты, перенесшие ИМПСТ, получали лечение: двойную антиагрегантную терапию (тикагрелор — 97,8% или клопидогрел — 2,2% в комбинации с ацетилсалициловой кислотой — 97,8%), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II — 78,7%,  $\beta$ -блокаторы — 77,5%, диуретики — 23,2%, пролонгированные формы нитратов — 16,9%, блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда — 9%, антиаритмические препараты (амиодарон) — 5,8%, статины — 100% пациентов.

Для оценки развития и прогрессирования сердечной недостаточности у больных на 7–9-е сут, 24 и 48-й неделях после ИМПСТ определяли концентрацию в крови высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и мозгового натрийуретического пептида (BNP) на анализаторе Olympus AU400 и AU 480. На 12, 24, 36 и 48-й неделях пациенты выполняли тест с 6-минутной ходьбой.

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) по 12 каналам (система «Холтеровский анализ — Astrocord» —

ЗАО «Медитек», Россия) в течение 24 ч проводили на 7–9-е сутки, 24 и 48-ю недели ИМПСТ. Анализировали временные характеристики ВСП: стандартное отклонение средних величин RR-интервалов (SDNN); среднеквадратичное отклонение средних величин синусовых интервалов RR за 5 мин (SDANN); среднее значение стандартных отклонений RR в 5-минутных отрезках записи (SDNNi); корень квадратный суммы разностей последующих интервалов RR (rMSSD); процент следующих друг за другом интервалов RR, отличающихся более чем на 50 мс (pNN50). Оценка поздних потенциалов желудочков (ППЖ) осуществлялась в режиме стандартного усреднения в диапазоне 40–100 Гц по уровню шума, не превышающему 0,9 мкВ, исследовались параметры: ширина фильтрованного комплекса QRS (QRSf), продолжительность низкоамплитудных потенциалов в конце комплекса QRS конечной части комплекса (HFLA), среднеквадратичное значение последних 40 мс QRS (RMS). При регистрации двух или трех из следующих критериев диагностировали наличие ППЖ: QRSf $\leq$ 120 мс, HFLA $\leq$ 39 мс, RMS $\geq$ 25 мкВ [7, 8].

При анализе конечных точек учитывали повторные коронарные события (ИМ, нестабильная стенокардия, декомпенсация ХСН), смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, проведение кардиохирургических вмешательств.

Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 6.0. При нормальном распределении признака значения представлены в виде среднего и стандартного отклонения; если параметр не

имел нормального распределения, данные представлены в виде медианы и 25 и 75-й процентилей. При оценке статистической значимости использовали критерии Стьюдента, Манна — Уитни, Вилкоксона. Метод однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с применением критерия Ньюмена — Кейлса использовали при изучении динамики значений показателей при количестве выборок более двух. Значения указывались с 95% доверительным интервалом (ДИ). При сравнении групп указывали относительный риск (ОР). В качестве порога статистической значимости принято значение  $p < 0,05$  [8].

## Результаты

У 77 пациентов (86,5%) ИМПСТ явился первым клиническим проявлением ишемической болезни сердца (ИБС). Повышение артериального давления отмечали 56 (62,9%) человек, из них лишь 8 (14,3%) получали лечение по поводу артериальной гипертензии (АГ). У 37 (41,6%) пациентов установлена отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии, у 53 (59,6%) — табакозависимость.

Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) выполнено 34 (38,2%) больным, 55 (61,8%) проведена фармакоинвазивная реваскуляризация — тромболитическая терапия (ТЛТ) с последующим ЧКВ. Медиана времени до системной ТЛТ составила 2 (1,5; 4,8) часа, до стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии — 6,2 (3,4; 14,6) часа.

Таблица 1

### Значения показателей ВСП в группах

Параметры	Группа здоровых лиц (n=54)	Группа 1 (n=42)	Группа 2 (n=47)
SDNN, мс	121 (111–161)	117 (103–133)	80 (71–92)**
SDNNi, мс	47 (41–62)	50 (45–58)	35 (26–40)**
SDANN, мс	107 (96–151)	104 (87–122)	70 (61–81)**
rMSSD, мс	24 (20–37)	22 (19–26)	13 (10–16)**
pNN50, %	5 (3,4–16,2)	3,4 (1,5–5,8)	0,5 (0,2–0,9)**

Примечание: значения показателей представлены в виде среднего и 95% ДИ. \*\*  $p < 0,001$  — статистически значимые отличия между значениями показателей в группе 2 и другими группами.

Таблица 2

### Основные характеристики групп с различным вегетативным тонусом (n=89)

Признаки	Группа 1 (n=42)	Группа 2 (n=47)
Возраст, лет	51 $\pm$ 9	54 (48; 62)
Мужчины, n (%)	38 (90,5)	40 (85,1)
Женщины, n (%)	4 (9,5)	7 (14,9)
Время до ТЛТ, часов	2,2 (1,3; 5)	2 (1; 4)
Время до ЧКВ, часов	7 (3,7; 15,5)	5,8 (3,3; 13,4)
Передняя локализация ИМ, n (%)	27 (64,3)	26 (55,3)
Задняя локализация ИМ, n (%)	15 (35,7)	21 (44,7)
АГ, n (%)	27 (64,3)	29 (61,7)
Наследственность, n (%)	19 (45,2)	18 (38,3)
Курение, n (%)	27 (64,3)	28 (59,6)

По результатам сравнения значений временных параметров ВСП у больных на 7–9-е сутки ИМПСТ с данными, полученными у здоровых лиц (табл. 1), выделены группы: группа 1 – 42 (47,2%) человека с нормальной ВСП; группа 2 – 47 (52,8%) обследуемых с гиперсимпатикотонией.

Сравниваемые группы 1 и 2 не имели значимых различий по ряду характеристик, в том числе по локализации инфарктной области, времени реваскуляризации, получаемому лечению (табл. 2).

Исследование эволюции параметров постдеполяризационной активности позволило установить благоприятную динамику только в группе 1. В этой группе зафиксировано уменьшение HFLA по отношению к исходному уровню с 30,4 (95% ДИ 26,7–34,1) мс до 28,3 (95% ДИ 25,4–31,1) мс к 24-й неделе ( $p=0,04$ ) и до 26,6 (95% ДИ 23–30,3) мс к окончанию периода наблюдения ( $p=0,01$ ). Заметно возрастание показателя RMS в группе 1 уже с 24-й недели с 41,8 (95% ДИ 33,8–49,9) мкВ до 49,2

(95% ДИ 38,3–60,1) мкВ ( $p=0,04$ ), составившее 55 (95% ДИ 44,9–65,2) мкВ к 48-й неделе ( $p=0,03$ ).

Исходный уровень BNP в группах 1 и 2 значимо не различался (рис. 1). В группе 1 заметен регресс концентрации лабораторного маркера развития и прогрессирования ХСН к 24-й неделе ( $p<0,0006$ ), при этом снижение к 48-й неделе составило 55% ( $p=0,001$ ). В группе гиперсимпатикотонии уровень BNP оставался высоким, а к 48-й неделе наблюдения отмечено доминирование его значений над концентрацией BNP в группе нормального тонууса ВСП.

При анализе динамики уровня вч-СРБ на 7–9-е сутки начальные значения этого показателя в обеих группах были повышены: 14,9 мг/л в группе 1 и 19,4 мг/л в группе 2. В дальнейшем в обеих группах, вне зависимости от состояния вегетативной регуляции сердечной деятельности, установлена тенденция к снижению уровня вч-СРБ.

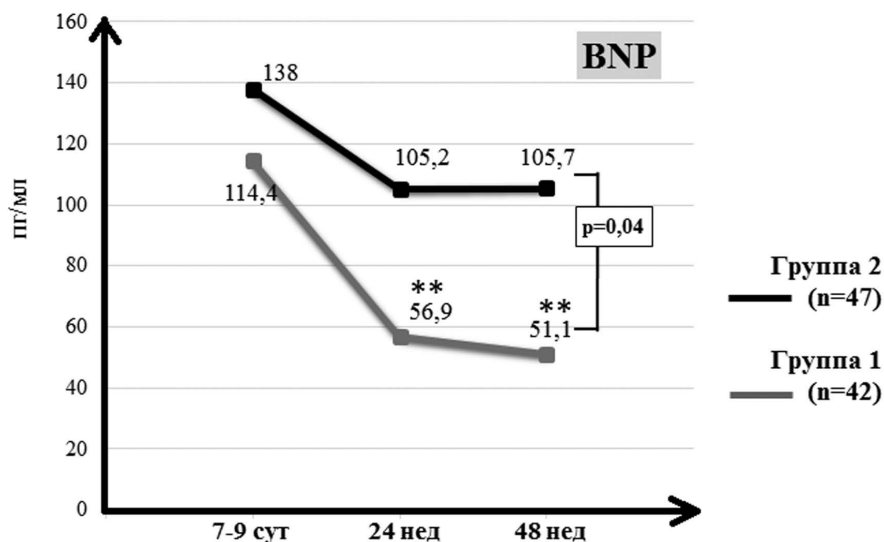


Рис. 1. Динамика концентрации BNP

Примечание: \*\*  $p<0,001$  — статистически значимые внутригрупповые отличия между значениями показателей на 7–9-е сут. с последующими визитами.

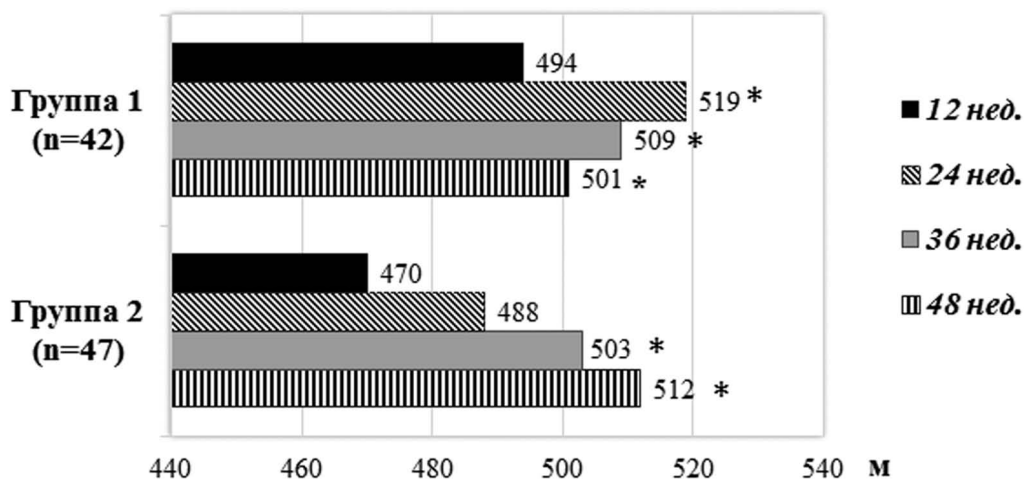


Рис. 2. Пройденное расстояние по данным теста с 6-минутной ходьбой

Примечание: \*  $p<0,05$  — статистически значимые внутригрупповые отличия между значениями показателей на 12-й нед. с последующими визитами.



Толерантность к физической нагрузке у пациентов группы 2 повышалась медленнее, чем в группе нормального тонуса ВСР. Прирост дистанции пройденного расстояния в группе усиленных симпатических влияний выявлен лишь с 36-й недели наблюдения (рис. 2).

За 48 недель исследования зафиксированы следующие события у больных группы гиперсимпатикотонии: два смертельных исхода вследствие кардиальных причин; один повторный ИМ; троим выполнено кардиохирургическое вмешательство (аортокоронарное шунтирование, пластика аневризмы по Дору); двоим проведено повторное ЧКВ; 6 случаев госпитализации из-за развития нестабильной стенокардии, один — декомпенсации сердечной недостаточности. В группе нормального автономного тонуса зафиксировано лишь три случая госпитализации по поводу прогрессирующей стенокардии.

Таким образом, за 48-недельный период наблюдения в группе 2 существенно чаще возникали повторные сердечно-сосудистые события, чем в группе 1, — 14 (29,8%) против 3 (7,2%),  $p=0,007$  при  $OR=5,5$  (95% ДИ 1,46; 20,9).

### Обсуждение

При ИМПСТ происходят нарушения нейрогуморальной регуляции сердечного ритма, среди которых преобладает уменьшение парасимпатических влияний, что сопровождается развитием вегетативной дисфункции с гиперсимпатикотонией. Доказано, что снижение вагусных воздействий на сердце в острой фазе ИМ ассоциируется с развитием электрической нестабильности миокарда и неблагоприятными исходами [1]. Механизмы аритмогенеза у больных, перенесших ИМПСТ, состоят в следующем. Анатомически нервные волокна распределены по миокарду желудочков неравномерно: симпатические волокна располагаются преимущественно эпикардиально по ходу ветвления венечных артерий, а большая часть парасимпатических волокон ниже уровня атриовентрикулярного соединения сосредоточена в субэндокардиальном слое [10]. В результате ИМПСТ в перинфарктной зоне происходит мозаичная дегенерация нервных окончаний, что приводит к хроническому неравномерному повышению активности тканевых нейромедиаторов. Становится очевидным, что именно парасимпатические нервные окончания в большей степени подвергаются ишемическому повреждению в острую фазу инфаркта. По истечении полугода с момента развития ИМ происходит частичное восстановление вегетативной импульсации [2]. Сохраняющиеся на низком уровне значения ВСР в постинфарктном периоде ассоциированы с увеличением риска общей смертности и прогрессированием ХСН [9].

Электрофизиологическая гетерогенность миокарда, гемодинамические и нейрогуморальные сдвиги, процессы ремоделирования, возникающие в острую фазу инфаркта, являются пусковыми механизмами для развития сердечной недостаточности и фатальных нарушений ритма. Представляется интересным изучение прогностической значимости лабораторных маркеров с целью по-

иска действенных скрининговых методов диагностики прогрессирования ХСН. Среди биохимических маркеров воспаления и ремоделирования левого желудочка в стратификации риска развития осложнений ИМ особое место занимают вч-СРБ и BNP.

Накоплено большое количество данных о том, что воспаление в интиме сосудистой стенки является основным участником всех этапов атерогенеза — от момента зарождения атеросклеротической бляшки до ее дестабилизации [10]. Результаты ряда исследований показали, что повышение концентрации вч-СРБ даже в пределах, ранее рассматривавшихся как нормальные, связано с повышенным риском развития острого коронарного синдрома, а при уже существующем заболевании — с неблагоприятным прогнозом [12, 13].

В выделенных группах на 7–9-е сутки ИМ значения вч-СРБ превышали референсные в несколько раз и между собой значимо не отличались. Рядом авторов выявлено наличие связи высокого уровня вч-СРБ (более 10 мг/л) с ростом частоты неблагоприятных коронарных событий у пациентов после имплантации стентов [14]. Причиной повышения данного маркера, помимо острого повреждения миокарда, сопровождающегося массивным выбросом в кровь медиаторов воспаления, является также дополнительная механическая травматизация покрышки атеросклеротической бляшки и эндотелия коронарной артерии стентом [12]. В группах 1 и 2 к 24-й неделе наблюдения отмечено значительное снижение уровня вч-СРБ по сравнению с исходными значениями. Описаны наблюдения о более благоприятном прогнозе в отдаленном постинфарктном периоде у лиц с исходно низкими либо нормализованными в ранние сроки (к концу третьей недели) значениями вч-СРБ [15]. Вероятно, это связано с прокоагулянтной активностью вч-СРБ: высокий его уровень в плазме ассоциируется с большей частотой рестенозов и повторных эпизодов ишемии миокарда после процедуры ЧКВ [11].

Натрийуретические пептиды — семейство сходных по морфологической структуре белков, стимулирующим фактором секреции которых является объемная перегрузка камер сердца. Наибольшей прогностической ценностью среди них обладает BNP: в работе D. Darbar и соавт. (1996) впервые продемонстрировал, что BNP является независимым фактором риска кардиальной смерти у пациентов с острой ишемией миокарда [16]. В ряде исследований (GUSTO IV, TACTICSTIMI 18, FAST, FRISC II) установлено, что уровень BNP в сыворотке крови служит предиктором выживаемости больных с острым ИМ в ближайший и отдаленный периоды наблюдения независимо от возраста, наличия сахарного диабета, электрокардиографических показателей и лабораторных данных [17–20].

Натрийуретические пептиды снижают симпатический тонус сосудов, подавляя симпатическую вегетативную регуляцию в головном мозге, влияя на активность барорецепторов и уменьшая высвобождение катехоламинов из пресинаптических щелей, а также

активируя парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. Однако указанные положительные влияния более характерны для стабильного течения сердечной недостаточности, данных о зависимости BNP с преобладанием того или иного типа вегетативной регуляции при ИМ недостаточно. В данном исследовании у пациентов с гиперсимпатикотонией начальные значения BNP превышали таковые в группе с уравновешенными вегетативными влияниями, также в группе 2 отсутствовала статистически значимая динамика указанного пептида на протяжении всего периода наблюдения. При оценке клинических исходов именно в этой группе больных значительно чаще возникали фатальные и неблагоприятные события в отдаленном постинфарктном периоде. Лучшие результаты получены у пациентов с нормальным вегетативным статусом, у которых наблюдалось практически двухкратное снижение BNP начиная с 24-й недели. Таким образом, выявлена взаимосвязь количества неблагоприятных исходов и уровня этого биохимического маркера на протяжении годичного наблюдения.

Кривые выживаемости Каплана — Мейера для групп 1 и 2 демонстрируют, что риск развития повторных сердечно-сосудистых событий в группе гиперсимпатикотонии значительно превышал таковой в группе нормального автономного тонуса — ОР составил 5,5 (95% ДИ 1,46–20,9).

Снижение толерантности к физической нагрузке у пациентов с ИМПСТ обусловлено как угнетением систолической функции, так и тонусом периферического сосудистого звена, и оба этих компонента зависят от вегетативных влияний. Исходя из показателей теста с 6-минутной ходьбой, пациенты обеих групп соответствовали I–II функциональному классу ХСН. При оценке дистанции ходьбы на разных сроках наблюдения установлено, что пациенты группы 1 проходили большее расстояние уже с 24-й недели наблюдения, тогда как толерантность к физической нагрузке в группе повышенной симпатической активности возрастала медленнее — только с 36-й недели наблюдения ( $p < 0,05$ ). Следовательно, преобладание симпатических влияний снижает «реабилитационный потенциал» и определяет более длительный период адаптации пациента к физическим нагрузкам.

Благодаря появлению методов ЭКГ высокого разрешения стали доступны новые возможности изучения электрофизиологических процессов в миокарде. Одним из наиболее изученных методов детекции электрической негетерогенности миокарда является анализ ППЖ. Регистрация ППЖ связана с возникновением задержанных постдеполяризаций в конце комплекса QRS, возникающих ввиду чередования участков миокарда с отличающимися электрофизиологическими свойствами: зоны ишемии, фиброза, некроза, неповрежденные сегменты. Такая неоднородная структура способствует задержке проведения импульса и является субстратом для возникновения таких жизнеугрожающих аритмий, как желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, в основе которых лежит механизм

re-entry. Наиболее отчетливая положительная динамика наблюдалась в группе 1 по двум из трех анализируемых параметров ППЖ — HFLA и RMS. В группе 2 статистически значимых изменений ППЖ не зарегистрировано.

## Заключение

Результаты данного исследования демонстрируют значимость оценки вегетативного статуса у больных ИМПСТ, которая возможна при рутинном ХМЭКГ. Преобладающее влияние какого-либо из отделов вегетативной нервной системы на регуляцию сердечного ритма может предсказать сценарий течения постинфарктного периода. Установлено, что усиленная симпатическая активность у пациентов на 7–9-е сутки ИМПСТ ассоциировалась с повышением риска развития повторных сердечно-сосудистых событий, а также отрицательно сказывалась на показателях электрической нестабильности миокарда, динамике лабораторных маркеров развития и прогрессирования сердечной недостаточности.

## Литература

1. Florea V. G., Cohn J. N. The Autonomic Nervous System and Heart Failure. *Circulation Research*. 2014; 114: 1815–1826.
2. La Rovere M. T. GISSI-HF Investigators. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: Still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial. *Eur. J. Heart Failure*. 2012; 14: 1410–1419.
3. Wellens H. J., Schwartz P. J., Lindemans F. W., Buxton A. E., Goldberger J. J., Hohnloser S. H., Huikuri H. V., Kaab S., La Rovere M. T., Malik M. Risk stratification for sudden cardiac death: Current status and challenges for the future. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 1642–1651.
4. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93: 1043–1065.
5. Huikuri H. V., Exner D. V., Kavanagh K. M. CARISMA and REFINE Investigators. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*. 2010; 7: 229–235.
6. Steinberg J. S., Varma N., Cygankiewicz I. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*. 2017; 14(7): 55–96.
7. Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование. 4-е изд. М.: Медпрактика-М; 2017: 504.
8. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая Медицина; 2011: 480.
9. Zipes D. P., Rubart M. Neural modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2006; 3: 108–113.
10. Богова О. Т., Чукаева И. И. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз. *Российский кардиологический журнал*. 2003; 4(42): 95–97.
11. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2018; 39(2): 119–177.
12. Ridker P. M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001; 103: 1813–1818.
13. Королева О. С., Затеишиков Д. А. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления. *Фарматека*. 2007; 8(9): 30–36.

14. Беленькова Ю. А., Кашталап В. В., Каретникова В. Н., Зыков М. В., Барбараш О. Л. Факторы воспаления, влияющие на прогноз у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2012; 29: 51–59.
15. Макоева М. Х., Федорова М. М., Автандилов А. Г., Семитко С. П., Долгов В. В., Ройтман А. П. Динамика и прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка при остром инфаркте миокарда в зависимости от тактики лечения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 2: 23–26.
16. Darbar D., Davidson N. C., Gillespie N., Choy A. M., Lang C. C., Shyr Y., McNeill G. P., Pringle T. H., Struthers A. D. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78(3): 284–287.
17. Patton K. K., Sotoodehnia N., DeFilippi C., Siscovick D. S., Gottdiener J. S., Kronmal R. A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the Cardiovascular Health Study. *Heart Rhythm*. 2011; 8(2): 228–233.
18. Александрова Е. Б., Сидоренко Б. А. Мозговой натрийуретический пептид в ранней диагностике хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2012; 52(11): 27–32.
19. Leto L., Testa M., Feola M. The predictive value of plasma biomarkers in discharged heart failure patients: role of plasma NT-proBNP. *Minerva Cardioangiol.* 2016; 64(2): 157–164.
20. Richards A. M. The relationship of plasma NT-proBNP to age and outcomes in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2016; 4(9): 746–748.
21. Ridker P. M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001; 103: 1813–1818.
22. Koroleva O. S., Zatejshchikov D. A. Biomarkers in cardiology: registration of intravascular inflammation. *Farmateka*. 2007; 8(9): 30–36 (In Russ).
23. Belen'kova YU. A., Kashtalap V. V., Karetnikova V. N., Zykov M. V., Barbarash O. L. Inflammation factors affecting the prognosis in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation undergoing percutaneous coronary interventions. *Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardiologii*. 2012; 29: 51–59 (In Russ).
24. Makoeva M. H., Fedorova M. M., Avtandilov A. G., Semitko S. P., Dolgov V. V., Rojtmán A. P. Dynamics and prognostic value of brain natriuretic peptide and C-reactive protein in acute myocardial infarction, depending on the treatment tactics. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 2: 23–26 (In Russ).
25. Darbar D., Davidson N. C., Gillespie N., Choy A. M., Lang C. C., Shyr Y., McNeill G. P., Pringle T. H., Struthers A. D. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78(3): 284–287.
26. Patton K. K., Sotoodehnia N., DeFilippi C., Siscovick D. S., Gottdiener J. S., Kronmal R. A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the Cardiovascular Health Study. *Heart Rhythm*. 2011; 8(2): 228–233.
27. Aleksandrova E. B., Sidorenko B. A. Brain natriuretic peptide in the early diagnosis of chronic heart failure in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiologiya*. 2012; 52(11): 27–32 (In Russ).
28. Leto L., Testa M., Feola M. The predictive value of plasma biomarkers in discharged heart failure patients: role of plasma NT-proBNP. *Minerva Cardioangiol.* 2016; 64(2): 157–164.
29. Richards A. M. The relationship of plasma NT-proBNP to age and outcomes in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2016; 4(9): 746–748.

## References

1. Florea V. G., Cohn J. N. The Autonomic Nervous System and Heart Failure. *Circulation Research*. 2014; 114: 1815–1826.
2. La Rovere M. T. GISSI-HF Investigators. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: Still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial. *Eur. J. Heart Failure*. 2012; 14: 1410–1419.
3. Wellens H. J., Schwartz P. J., Lindemans F. W., Buxton A. E., Goldberger J. J., Hohnloser S. H., Huikuri H. V., Kaab S., La Rovere M. T., Malik M. Risk stratification for sudden cardiac death: Current status and challenges for the future. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 1642–1651.
4. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93: 1043–1065.
5. Huikuri H. V., Exner D. V., Kavanagh K. M. CARISMA and REFINE Investigators. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*. 2010; 7: 229–235.
6. Steinberg J. S., Varma N., Cygankiewicz I. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*. 2017; 14(7): 55–96.
7. Makarov L. M. Holter monitoring. 4th edition. Moscow: Medpraktika-M; 2017: 504 (In Russ).
8. Lang T. A., Sesik M. How to describe the statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers. Moscow: Prakticheskaya Medicina; 2011: 480 (In Russ).
9. Zipes D. P., Rubart M. Neural modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2006; 3: 108–113.
10. Bogova O. T., Chukaeva I. I. Inflammation and prognosis. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2003; 4(42): 95–97 (In Russ).
11. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2018; 39(2): 119–177.

Поступила 08.10.2018  
Received October 08.2018

## Информация о вкладе авторов

- Олейников В. Э. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация полученных данных, критический пересмотр на предмет важного интеллектуального содержания и правка первой версии статьи.
- Душина Е. В. — набор клинического материала (отбор и включение в исследование больных, проведение встреч с пациентами в соответствии с графиком, выполнение холтеровского мониторирования ЭКГ с анализом дополнительных методик), создание и заполнение электронной базы данных для исследования, составление таблиц и рисунков, статистическая обработка материала, анализ и интерпретация полученных результатов.
- Лукьянова М. В. — набор клинического материала (отбор здоровых лиц и проведение суточного мониторирования ЭКГ с оценкой variability сердечного ритма), статистическая обработка полученных данных, подготовка результатов к публикации, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка к публикации.
- Барменкова Ю. А. — набор клинического материала (отбор и включение в исследование больных, проведение встреч с пациентами в соответствии с графиком, лабораторное обследование больных), заполнение электронной базы данных для исследования, статистическая обработка материала.
- Моисеева И. Я. — критическая проверка интеллектуального содержания рукописи, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

### Сведения об авторах

**Олейников Валентин Элиевич\***, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, Пензенский государственный университет, медицинский институт.  
E-mail: v.oleynikof@gmail.com.

**Душина Елена Владимировна**, ассистент кафедры терапии, Пензенский государственный университет, медицинский институт.  
E-mail: dushina-elena@bk.ru.

**Лукьянова Марина Владимировна**, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, Пензенский государственный университет, медицинский институт.  
E-mail: mavlu2002@gmail.com.

**Барменкова Юлия Андреевна**, ассистент кафедры терапии, Пензенский государственный университет, медицинский институт.  
E-mail: terapia-pgu@rambler.ru.

**Моисеева Инесса Яковлевна**, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии, Пензенский государственный университет, медицинский институт.  
E-mail: moiseeva\_pharm@mail.ru.

### Information about the authors

**Valentin E. Oleynikov\***, MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University.  
E-mail: v.oleynikof@gmail.com.

**Elena V. Dushina**, MD, Assistant, Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University.  
E-mail: dushina-elena@bk.ru.

**Marina V. Lukyanova**, MD, PhD, Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University.  
E-mail: mavlu2002@gmail.com.

**Yulia A. Barmenkova**, MD, Assistant, Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University.  
E-mail: terapia-pgu@rambler.ru.

**Inessa Y. Moiseeva**, MD, PhD, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, Penza State University.  
E-mail: moiseeva\_pharm@mail.ru.



## ВЛИЯЕТ ЛИ КОРРЕКЦИЯ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА?

Т. М. Попонина<sup>1\*</sup>, К. И. Гундерина<sup>1,2</sup>, Ю. С. Попонина<sup>1,2</sup>, М. В. Солдатенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

**Цель:** изучить динамику эхокардиографических показателей у пациентов с острым коронарным синдромом, ассоциированным с тревожно-депрессивными расстройствами на фоне терапии российским инновационным препаратом, содержащим релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S-100 (Тенотеном), на госпитальном этапе и в течение 6 мес. лечения.

**Материал и методы.** 54 пациента с острым коронарным синдромом, ассоциированным с тревожно-депрессивными расстройствами, были рандомизированы на 2 группы методом закрытых конвертов: в 1-й группе на фоне стандартной терапии острого коронарного синдрома дополнительно назначался противотревожный препарат Тенотен 6 таб/сут, 2-й группе — плацебо. Всем пациентам выполнено эхокардиографическое исследование на стационарном и амбулаторном этапах через 6 мес. от рандомизации.

**Результаты.** У пациентов обеих исследуемых групп выявлена клинически выраженная тревога и субклинически выраженная депрессия. Прием в течение 6 мес. противотревожного препарата Тенотена способствовал уменьшению степени выраженности тревоги, улучшению сократительной способности миокарда, уменьшению объемных показателей левого желудочка. В группе сравнения отмечалась отрицательная динамика — снижение фракции выброса, увеличение объемных показателей, ухудшение процессов релаксации левого желудочка.

**Заключение.** Дополнительное назначение тенотена 6 таб./сут пациентам с острым коронарным синдромом в сочетании с аффективными расстройствами приводит не только к улучшению психического статуса, но и способствует торможению процессов ремоделирования левого желудочка.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, тревожно-депрессивные расстройства, эхокардиография, тенотен

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Для цитирования:** Попонина Т. М., Гундерина К. И., Попонина Ю. С., Солдатенко М. В. Влияет ли коррекция тревожно-депрессивных расстройств у больных с острым коронарным синдромом на процессы ремоделирования левого желудочка? Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 98–102. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-98-102>

## DOES THE CORRECTION OF THE ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS INFLUENCE ON THE PROCESSES OF THE LEFT VENTRICULAR REMODELING IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME?

T. M. Poponina<sup>1\*</sup>, K. I. Gunderina<sup>1,2</sup>, Yu. S. Poponina<sup>1,2</sup>, M. V. Soldatenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

**Aim:** to study the dynamic of echocardiographic parameters in patients with acute coronary syndrome associated with anxiety and depressive disorders during the therapy by innovative Russian drug containing release-active antibodies to the brain-specific protein S-100 (Tenoten) in-hospital and during six months of treatment.

**Material and Methods.** 54 patients with acute coronary syndrome associated with anxiety and depressive disorders were randomized into 2 groups: patients of group 1 were administered with anti-anxiety medicament Tenoten, 6 tablets per day in addition to the therapy for acute coronary syndrome; group 2 received placebo. All patients underwent echocardiography at inpatient and outpatient stages six months after randomization.

**Results.** Clinically significant anxiety and subclinical depression were detected in patients of both study groups. The intake of anti-anxiety drug Tenoten for six months contributed to anxiety reduction, myocardial contractility improvement, and a decrease in the left ventricular volume indices. Negative changes were observed in comparison group: a decrease in the left ventricular ejection fraction, increase in volume indices, and decline in the left ventricular relaxation.

**Conclusion.** Administration of Tenoten at a dose of six tablets per day to patients with acute coronary syndrome in combination with affective disorders resulted not only in improvement of a mental status, but it also contributed to suppression of the left ventricular remodeling processes.

**Keywords:** acute coronary syndrome, affective disorders, echocardiography, tenoten

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** no author has financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Poponina T. M., Gunderina K. I., Poponina Yu. S., Soldatenko M. V. Does the Correction of the Anxiety-Depressive Disorders Influence on the Processes of the Left Ventricular Remodeling in Patients with Acute Coronary Syndrome? Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 98–102. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-98-102>

## Введение

Не вызывает сомнений, что психосоциальный стресс, тревога, депрессия оказывают неблагоприятное влияние на развитие, течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), повышая риск и частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [1–4]. Метаанализ 54 наблюдательных исследований с числом респондентов до 146 538 показал, что депрессия способствует возникновению сердечно-сосудистых событий у лиц, не страдавших ранее ССЗ, а также повышает риск повторных сосудистых катастроф у пациентов, имевших в анамнезе сердечно-сосудистую патологию [5–7]. Неблагоприятное влияние аффективных расстройств на сердечно-сосудистую систему имеет сложный многофакторный характер [8, 9]. Изучение патофизиологических механизмов влияния тревожно-депрессивных расстройств сохраняет свою актуальность и в настоящее время.

Цель исследования: изучить динамику эхокардиографических показателей (ЭхоКГ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), ассоциированным с тревожно-депрессивными расстройствами, на фоне терапии росийским инновационным препаратом, содержащим релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S-100 (Тенотеном) на госпитальном этапе и в течение 6 мес. лечения.

## Материал и методы

В пилотное, проспективное, рандомизированное, сравнительное исследование были включены 54 пациента с наличием диагностированного острого инфаркта миокарда (ОИМ) с патологическим зубцом Q, ОИМ без патологического зубца Q или нестабильной стенокардии; расстройствами адаптации по типу смешанной тревожно-депрессивной реакции (F43.2), генерализованного тревожного расстройства (F41.1), смешанного тревожно-депрессивного расстройства (F41.2) по МКБ-10; отсутствием приема лекарственных средств, обладающих психотропной активностью, на протяжении не менее недели до начала исследования и во время его проведения, наличием письменного информированного согласия пациента. В выборку не включали пациентов с тяжелой сопутствующей соматической патологией, выраженным атеросклерозом сосудов головного мозга, когнитивными нарушениями, ограничивающими контакт с пациентом, биполярной депрессией, в случае предшествующей терапии психотропными препаратами, отказа пациента от проведения необходимых исследований. Все пациенты

были проконсультированы психиатром. Пациенты были рандомизированы методом закрытых конвертов на две группы. В 1-й группе на фоне стандартной терапии ОКС [10, 11] пациенты получали препарат, содержащий релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S 100, Тенотен по 2 таблетки 3 раза в день [12], пациенты 2-й группы — плацебо. В первые двое суток госпитализации в стационар всем пациентам было проведено трансторакальное ЭхоКГ-исследование на ультразвуковой системе VIVID 7. Определялись параметры сократительной (фракция выброса левого желудочка — ФВ ЛЖ) и насосной функции (ударный объем, минутный объем кровообращения, сердечный индекс) миокарда ЛЖ (ФВ); наличие зон гипо-, акинезии, дискинезии. Оценивались показатели геометрии ЛЖ — конечно-систолический объем (КСО), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический объем (КДО), конечно-диастолический размер (КДР), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу, толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, индекс массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ). Оценивалась диастолическая функция ЛЖ. Контроль психического статуса (анкетирование пациентов с помощью шкалы депрессии Бека — BDI, шкалы тревоги Шихана — ShARS) [13], оценка структурно-функционального состояния миокарда осуществлялись на госпитальном этапе и через 6 мес. от рандомизации.

Анализ данных осуществлялся программой Statistica for Windows, ver. 10,0. С помощью критерия Шапиро — Уилкса выполнялась проверка согласия с нормальным законом распределения. Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений и процентных долей, количественные признаки — в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q25 и Q75]). Сравнение двух независимых выборок проводилось с помощью *U*-критерия Манна — Уитни. Оценка показателей зависимых выборок осуществлялась с помощью *T*-критерия Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

По клинико-демографическим характеристикам (полу, возрасту, стажу артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС), наличию постинфарктного кардиосклероза, нарушения толерантности к углеводам или сахарного диабета, курению, дислипидемии, наличию ожирения) обе лечебные группы были сопоставимы. Общая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании, подробно описана нами ранее [11].

Тестирование с помощью анкеты HADS выявило у всех пациентов клинически выраженную тревогу и субклинически выраженную депрессию. В 1-й группе уровень тревоги составил 12,1 [10; 14] балла, уровень депрессии — 10,0 [9; 11] балла. Во 2-й группе уровень тревоги составил 11,6 [10; 12,5] балла, депрессии — 9,4 [8; 11] балла; статистически значимых межгрупповых различий не было выявлено (по степени выраженности тревоги  $p=0,34$ ; депрессии  $p=0,19$ ). По шкале Бека уровень депрессии в обеих исследуемых группах соответствовал депрессии средней степени тяжести (в 1-й группе 23,2 [20; 27] балла, во 2-й группе — 22,7 [19; 24] балла), статистически значимых различий между группами не определялось,  $p=0,46$ . Анкетирование с помощью шкалы тревоги Шихана выявило наличие клинически выраженной тревоги в обеих исследуемых группах (в 1-й группе уровень тревоги составил 53,8 [39; 65] балла, во 2-й группе 50,0 [38; 57] балла, группы между собой статистически значимо не различались,  $p=0,52$ ).

По данным ЭхоКГ-исследования у пациентов 1-й группы ФВ ЛЖ составила 57,1% [56; 61]. Объемные показатели ЛЖ оставались в пределах нормы: КСО 52,4 [35; 62] мл, КДО 115,4 [89; 138] мл, КДР 49,6 [45; 55] мм, КСР 34,0 [30; 37] мм. Было выявлено утолщение МЖП до 11,1 [10; 12] мм, толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) сохранялась в пределах нормы — 10,2 [10; 11] мм. У всех пациентов была выявлена диастолическая дисфункция I типа. В 1-й группе у 11 пациентов (41%) определялись зоны гипокинезии, у 4 пациентов (15%) определялись участки гипо- и акинезии, у 3 пациентов (11%) — зоны гипо-, акинезии и дискинезии, у 7 человек (26%) нарушений локальной сократимости не было выявлено.

Во 2-й группе ФВ ЛЖ была сохранена — 58,4% [56; 62]. Объемные показатели ЛЖ были в пределах нормальных значений: КСО 46,7 [36; 47] мл, КДО 110,4 [90; 120] мл, КДР 51,0 [48; 55] мм, КСР 35,2 [31; 39] мм. Толщина МЖП составила 10,9 [10; 12] мм, ЗСЛЖ 10,4 [9,5; 11,5] мм, что также было в пределах нормы. У всех пациентов 2-й группы также была выявлена диастолическая дисфункция I типа (табл.).

У 8 человек (30%) нарушений локальной сократимости не отмечалось, у 10 (37%) человек были выявлены зоны гипокинезии, у 5 человек (19%) — зоны гипо- и акинезии, у 2 (7%) человек — зоны гипо-, акинезии и дискинезии.

Через 6 мес. повторное исследование психического статуса выявило положительную динамику в группе приема Тенотена. Согласно результатам тестирования с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии тревога с клинически значимого уровня снизилась до нормального состояния — 7,1 балла [5,0;9,0],  $p=0,000006$ , по шкале Шихана — с клинически значимого уровня до субклинического — 35,0 [23;43] балла,  $p=0,000006$ . При внутригрупповом сравнении отмечалось статистически значимое снижение уровня депрессии как по шкале ГШТД — 8,9 [7,0;10,0] балла,  $p=0,00026$ , так и по шкале Бека — 20,3 [17;25] балла,  $p=0,000012$ .

Через 6 мес. от рандомизации при ЭхоКГ-исследовании в группе Тенотена было выявлено значимое увеличение ФВ ЛЖ — 58,03% [55;62],  $p=0,01$ , уменьшение объемных показателей ЛЖ (КСО 50,7 [32;58] мл,  $p=0,02$ ; КДО 113,2 [85;135] мл,  $p=0,0037$ ; КСР 33,3 [29;36] мм, КДР 48,4 [43;53] мм и ИММ до 104,1 [83;135] г/м<sup>2</sup>,  $p=0,006$ . Показатели, свидетельствующие о наличии диастолической дисфункции ЛЖ, статистически значимо не изменились,  $p=0,22$ . В группе плацебо через 6 мес. уровни тревоги и депрессии сохранялись неизменными — тревога HADS 11,5 [11;13] балла, депрессия HADS 9,5 [8,0;11,0]. При внутригрупповом сравнении статистически значимых различий не выявлено:  $p=0,07$ ;  $p=0,6$ . По шкале депрессии Бека уровень депрессии составил 23 [19;25] балла. По сравнению с исходным показателем статистически значимых различий выявлено не было:  $p=0,5$ . Уровень тревоги по данным шкалы тревоги Шихана оставался неизменным 50,0 [40;59],  $p=0,5$ .

По данным ЭхоКГ отмечена отрицательная динамика в группе плацебо: статистически значимое снижение ФВ (57,4 [54;62]%,  $p=0,017$ ), увеличение объемных показателей ЛЖ — КСО 49,1 [38;52] мл,  $p=0,00096$ ; КДО 113,3 [92;123] мл,  $p=0,0022$ ; КСР 35,2 [31;39] мм,  $p=0,0007$ , КДР 51,0 [48;55] мм,

## Таблица

### Динамика эхокардиографических показателей в исследуемых группах

Параметры	1-я группа		p	2-я группа		p
	Исход	Через 6 мес.		Исход	Через 6 мес.	
ФВ, %	57,1 [56; 61]	58,0 [55; 62]	0,01	58,4 [56; 62]	57,4 [54; 62]	0,017
КСО, мл	52,4 [35; 62]	50,7 [32; 58]	0,02	46,7 [36; 47]	49,1 [38; 52]	0,00096
КДО, мл	115,4 [89; 138]	113,2 [85; 135]	0,0037	110,5 [90; 120]	133,5 [92; 123]	0,0022
КСР, мм	34,0 [30; 37]	33,3 [29; 36]	0,048	33,7 [31; 37]	35,2 [31; 39]	0,0007
КДР, мм	49,6 [45; 55]	48,4 [43; 53]	0,0007	50,0 [46; 54]	51,0 [48; 55]	0,0036
МЖП, мм	11,1 [10; 12]	11 [10; 12]	0,71	10,9 [10; 12]	11,0 [10; 12]	0,24
ЗСЛЖ, мм	10,2 [10; 11]	10,2 [10; 11]	1,0	10,4 [9,5; 11,5]	10,5 [9,5; 11,5]	0,24
ИММ, г/м <sup>2</sup>	108,5 [82; 135]	104,1 [83; 135]	0,006	109,5 [93; 128]	114,0 [93; 137]	0,0059

Примечание: 1-я группа — пациенты, дополнительно принимающие препарат Тенотен в дозе 6 таб/сут, 2-я группа — плацебо. ИММ — индекс массы миокарда. Исходная точка — первые 48 ч поступления в стационар, p — уровень статистической значимости полученных данных.



$p=0,0036$  и ИММ до  $114,0[93;137]$  г/м<sup>2</sup>,  $p=0,007$ . Отмечалось статистически значимое ухудшение процессов релаксации ЛЖ,  $p=0,00027$ . При анализе показателей насосной функции миокарда не было выявлено межгрупповых различий на протяжении 6 мес. наблюдения.

### Обсуждение

Негативное влияние аффективных расстройств на течение ИБС и ХСН неоднократно освещалось в литературе [14, 15]. Хронический стресс способствует срыву компенсаторно-приспособительных механизмов нейроэндокринной системы, являясь триггером в развитии тревожно-депрессивных расстройств. Дисбаланс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, симпатoadrenalовой систем сопровождается рядом патологических изменений: дислипидемией, повышением уровня провоспалительных ферментов, дисбалансом коагуляционного гемостаза, дисфункцией вегетативной нервной системы [16–18]. Гиперпродукция ангиотензина II, которую отмечают у пациентов с аффективными расстройствами, способствует возникновению дисфункции эндотелия сосудов, вызывая стресс-индуцированную ишемию миокарда, активацию процессов ремоделирования миокарда [19].

Проведенное нами пилотное исследование показало, что дополнительное назначение российского инновационного препарата Тенотен у больных с ОКС в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами способствует не только улучшению психического статуса пациентов. Оценка структурно-функциональных показателей миокарда установила положительную динамику в виде улучшения сократительной способности миокарда, уменьшения объемных показателей ЛЖ в данной группе, что способствует замедлению процессов ремоделирования ЛЖ, улучшая тем самым прогноз пациентов, перенесших инфаркт миокарда или эпизод нестабильной стенокардии. Анализ группы плацебо через 6 мес. показал, что отсутствие коррекции тревожно-депрессивной симптоматики негативно отражается на ЭхоКГ-показателях функции ЛЖ: отмечалось снижение ФВ, увеличение объемных показателей ЛЖ, значимое ухудшение показателей диастолической функции.

Можно предположить, что применение противотревожной терапии российским инновационным препаратом Тенотен у больных с аффективными расстройствами способствует уменьшению активности стресс-реализующих систем, в частности симпатoadrenalовой системы, что способствует торможению процессов ремоделирования миокарда и благоприятно влияет на сердечно-сосудистый прогноз.

### Заключение

Применение инновационного препарата, содержащего релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S-100 Тенотена, способствует уменьшению степени выраженности тревоги, улучшению сократительной функции миокарда ЛЖ, замедляет процессы ремоделирования ЛЖ, тем самым профилируя развитие ХСН.

### Литература

1. Kop W. J., Synowski S. J., Gottlieb S. S. Depression in heart failure: biobehavioral mechanisms. *Heart Failure Clin.* 2011; 7(1): 23–38. DOI: 10.1016/j.hfc.2010.08.011.
2. Daskalopoulou M., George J., Walters K., Osborn D. P., Batty G. D., Stogiannis D., Rapsomaniki E., Pujades-Rodriguez M., Denaxas S., Udumyan R., Kivimaki M., Hemingway H. Depression as a Risk Factor for the Initial Presentation of Twelve Cardiac, Cerebrovascular, and Peripheral Arterial Diseases: Data Linkage Study of 1.9 Million Women and Men. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153838. DOI: 10.1371/journal.pone.0153838.
3. Correll C. U., Solmi M., Veronese N., Bortolato B., Rosson S., Santonasta-so P., Thapa-Chhetri N., Fornaro M., Gallicchio D., Collantoni E., Pigato G., Favaro A., Monaco F., Kohler C., Vancampfort D., Ward P. B., Gaughran F., Carvalho A. F., Stubbs B. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry.* 2017; 16(2): 163–180. DOI: 10.1002/wps.20420.
4. Emdin C. A., Oduyayo A., Wong C. X., Tran J., Hsiao A. J., Hunn B. H. Meta-Analysis of Anxiety as a Risk for Cardiovascular Disease. *Am. J. Cardiol.* 2016; 118(4): 511–519. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.05.041.
5. Nicholson A., Kuper H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur. Heart J.* 2006; 27(23): 2763–2774. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl338.
6. Feng H. P., Chien W. C., Cheng W. T., Chung C. H., Cheng S. M., Tzeng W. C. Risk of anxiety and depressive disorders in patients with myocardial infarction: A nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(34): e4464. DOI: 10.1097/MD.0000000000004464.
7. De Hert M., Detraux J., Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2018; 20(1): 31–40.
8. Ru-Hui Liu, Jiang-Qi Pan, Xian-E Tang, Bing Li, Shang-Feng Liu, Wen-Lin Ma. The role of immune abnormality in depression and cardiovascular disease. *J. Geriatr. Cardiol.* 2017; 14(11): 703–710. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.11.006.
9. Seligman F., Nemeroff C. B. The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015; 1345: 25–35. DOI: 10.1111/nyas.12738.
10. Марков В. А., Максимов И. В., Рябов В. В., Репин А. Н., Вышлов Е. В., Попонина Т. М., Сулова Т. Е., Сыркина А. Г., Балахонова М. В., Демьянов С. В., Крылов А. Л., Антипов С. И., Попонина Ю. С., Кистенева И. В., Панфилова Е. В., Зимина Н. Н., Штатолкина М. А. Разработка и внедрение новых методов лечения острого коронарного синдрома. *Сибирский медицинский журнал.* 2007; 22(3): 10–15.
11. Попонина Т. М., Попонина Ю. С., Васильев А. Г. Риск и выгода реперфузионных стратегий в лечении больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал.* 2010; 15(5): 103–115.
12. Эпштейн О. И. Сверхмалые дозы (история одного исследования). М.: Издательство РАМН; 2008: 336.
13. Попонина Т. М., Гундерина К. И., Попонина Ю. С., Солдатенко М. В., Марков В. А. Возможности улучшения качества жизни пациентов с острым коронарным синдромом. *Сибирский медицинский журнал.* 2015; 30(4): 19–23.
14. Bradley S. M., Rumsfeld J. S. Depression and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc. Med.* 2015; 25(7): 614–622. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.02.002.
15. Dickens C. Depression in people with coronary heart disease: prognostic significance and mechanisms. *Curr. Cardiol. Rep.* 2015; 17(10): 83. DOI: 10.1007/s11886-015-0640-6.
16. Galecki P., Talarowska M. Inflammatory theory of depression. *Psychiatr. Pol.* 2018; 52(3): 437–447. DOI: 10.12740/PP/76863.
17. Celano C. M., Millstein R. A., Bedoya C. A., Healy B. C., Roest A. M., Huffman J. C. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Am. Heart J.* 2015; 170(6): 1105–1115. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.09.013.
18. Jiang W., Boyle S. H., Ortel T. L., Samad Z., Velazquez E. J., Harrison R. W., Wilson J., Kuhn C., Williams R. B., O'Connor C. M.,



- Becker R. C. Platelet aggregation and mental stress induced myocardial ischemia: Results from the Responses of Myocardial Ischemia to Escitalopram Treatment (REMIT) study. *Am. Heart J.* 2015; 169: 496–507. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.12.002.
19. Sun J. L., Boyle S. H., Samad Z., Babyak M. A., Wilson J. L., Kuhn C., Becker R. C., Ortel T. L., Williams R. B., Rogers J. G., O'Connor C. M., Velazquez E. J., Jiang W. Mental stress-induced left ventricular dysfunction and adverse outcome in ischemic heart disease patients. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2017; 24(6): 591–599. DOI: 10.1177/2047487316686435.

## References

- Kop W. J., Synowski S. J., Gottlieb S. S. Depression in heart failure: biobehavioral mechanisms. *Heart Failure Clin.* 2011; 7(1): 23–38. DOI: 10.1016/j.hfc.2010.08.011.
- Daskalopoulou M., George J., Walters K., Osborn D. P., Batty G. D., Stogiannis D., Rapsomaniki E., Pujades-Rodriguez M., Denaxas S., Udumyan R., Kivimaki M., Hemingway H. Depression as a Risk Factor for the Initial Presentation of Twelve Cardiac, Cerebrovascular, and Peripheral Arterial Diseases: Data Linkage Study of 1.9 Million Women and Men. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153838. DOI: 10.1371/journal.pone.0153838.
- Correll C. U., Solmi M., Veronese N., Bortolato B., Rosson S., Santonasta-so P., Thapa-Chhetri N., Fornaro M., Gallicchio D., Collantoni E., Pigato G., Favaro A., Monaco F., Kohler C., Vancampfort D., Ward P. B., Gaughran E., Carvalho A. F., Stubbs B. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry.* 2017; 16(2): 163–180. DOI: 10.1002/wps.20420.
- Emdin C. A., Oduyayo A., Wong C. X., Tran J., Hsiao A. J., Hunn B. H. Meta-Analysis of Anxiety as a Risk for Cardiovascular Disease. *Am. J. Cardiol.* 2016; 118(4): 511–519. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.05.041.
- Nicholson A., Kuper H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur. Heart J.* 2006; 27(23): 2763–2774. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl338.
- Feng H. P., Chien W. C., Cheng W. T., Chung C. H., Cheng S. M., Tzeng W. C. Risk of anxiety and depressive disorders in patients with myocardial infarction: A nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(34): e4464. DOI: 10.1097/MD.0000000000004464.
- De Hert M., Detraux J., Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2018; 20(1): 31–40.
- Ru-Hui Liu, Jiang-Qi Pan, Xian-E Tang, Bing Li, Shang-Feng Liu, Wen-Lin Ma. The role of immune abnormality in depression and cardiovascular disease. *J. Geriatr. Cardiol.* 2017; 14(11): 703–710. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.11.006.
- Seligman F., Nemeroff C. B. The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015; 1345: 25–35. DOI: 10.1111/nyas.12738.
- Markov V. A., Maximov I. V., Ryabov V. V., Repin A. N., Vishlov E. V., Poponina T. M., Suslova T. E., Syrkina A. G., Balakhonova M. V., Demyanov S. V., Krylov A. L., Antipov S. I., Poponina Yu. S., Kisteneva I. V., Panfilova E. V., Zimina N. N., Shtatolkina M. A. New points of view acute coronary syndrome treatment. *The Siberian Medical Journal.* 2007; 22(3): 10–15 (In Russ).
- Poponina T. M., Poponina Yu. S., Vasilyev A. G. Risks and benefits of reperfusion strategies in acute myocardial infarction with ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2010; 15(5): 103–115 (In Russ).
- Epstein O. I. Ultralow doses (history of one research). Moscow: RAMS Publ. house; 2008: 336 (In Russ).
- Poponina T. M., Gunderina K. I., Poponina Y. S., Soldatenko M. V., Markov V. A. Opportunities to improve life quality of patients with acute coronary syndrome. *The Siberian Medical Journal.* 2015; 30(4): 19–23 (In Russ).
- Bradley S. M., Rumsfeld J. S. Depression and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc. Med.* 2015; 25(7): 614–622. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.02.002.

- Dickens C. Depression in people with coronary heart disease: prognostic significance and mechanisms. *Curr. Cardiol. Rep.* 2015; 17(10): 83. DOI: 10.1007/s11886-015-0640-6.
- Galecki P., Talarowska M. Inflammatory theory of depression. *Psychiatr. Pol.* 2018; 52(3): 437–447. DOI: 10.12740/PP/76863.
- Celano C. M., Millstein R. A., Bedoya C. A., Healy B. C., Roest A. M., Huffman J. C. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Am. Heart J.* 2015; 170(6): 1105–1115. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.09.013.
- Jiang W., Boyle S. H., Ortel T. L., Samad Z., Velazquez E. J., Harrison R. W., Wilson J., Kuhn C., Williams R. B., O'Connor C. M., Becker R. C. Platelet aggregation and mental stress induced myocardial ischemia: Results from the Responses of Myocardial Ischemia to Escitalopram Treatment (REMIT) study. *Am. Heart J.* 2015; 169: 496–507. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.12.002.
- Sun J. L., Boyle S. H., Samad Z., Babyak M. A., Wilson J. L., Kuhn C., Becker R. C., Ortel T. L., Williams R. B., Rogers J. G., O'Connor C. M., Velazquez E. J., Jiang W. Mental stress-induced left ventricular dysfunction and adverse outcome in ischemic heart disease patients. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2017; 24(6): 591–599. DOI: 10.1177/2047487316686435.

Поступила 16.10.2018

Received October 16.2018

## Сведения об авторах

**Попонина Татьяна Михайловна\***, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
E-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

**Гундерина Ксения Ивановна**, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: gunderinaki@mail.ru.

**Попонина Юлия Сергеевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: yuliyasp@yandex.ru.

**Солдатенко Михаил Владимирович**, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

## Information about the authors

**Tatiana M. Poponina\***, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Cardiology at Siberian State Medical University.  
E-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

**Kseniya I. Gunderina**, M.D., Cardiologist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center the Russian Academy of Sciences.  
E-mail: gunderinaki@mail.ru.

**Yuliya S. Poponina**, M.D., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Cardiology at Siberian State Medical University; Cardiologist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center the Russian Academy of Sciences.  
E-mail: yuliyasp@yandex.ru.

**Mikhail V. Soldatenko**, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center the Russian Academy of Sciences.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОПОТЕНЦИАЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С РАЗВИТИЕМ КАРДИОГЕННОГО ШОКА

И. В. Максимов<sup>1\*</sup>, Д. К. Авдеева<sup>2</sup>, М. Л. Иванов<sup>2</sup>, И. А. Зимин<sup>1</sup>, М. М. Южаков<sup>2</sup>, Н. В. Турушев<sup>2</sup>,  
Р. Э. Кодермятов<sup>2</sup>, М. В. Балахонова<sup>3</sup>, Е. И. Цой<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет,  
634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 30

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

**Цель:** исследование микропотенциалов сердца, зарегистрированных аппаратно-программным комплексом на наносенсорах у больных инфарктом миокарда, для раннего выявления жизнеугрожающих состояний.

**Материал и методы.** В пилотное исследование вошли 29 больных острым инфарктом миокарда, имевших осложнения, угрожающие жизни, в виде нарушения сердечного ритма, развития острой левожелудочковой недостаточности или наступления клинической смерти на догоспитальном этапе или при поступлении в палату интенсивной терапии. Диагноз инфаркта миокарда был установлен, лечение проводилось согласно принятым национальным рекомендациям ведения больных, включая выполнение методов реваскуляризации миокарда.

**Результаты.** У 8 больных за период госпитализации развились кардиогенный шок и летальный исход. Выжил 21 больной, они составили группу сравнения. Всем больным при поступлении регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) высокого разрешения с использованием оригинальных аппаратно-программных комплексов (АПК) и наносенсоров. В режиме online в течение 30 с в трех отведениях регистрировали микропотенциалы на сегменте ST ЭКГ. Анализировали количество микропотенциалов (МП) в исследуемых группах. Анализ количества МП определенного диапазона амплитуды и длительности, зарегистрированных на высокоточных (ВТ) ЭКГ в исследованных группах, выявил снижение количества МП в группе больных, погибших от кардиогенного шока, в сравнении с группой выживших больных.

**Выводы.** Результаты проведенного пилотного исследования микропотенциалов сердца являются предварительными и требуют дальнейшего накопления материала, а также поиска новых критериев диагностики, прогноза и оценки эффективности проводимого лечения больных инфарктом миокарда.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, кардиогенный шок, микропотенциалы сердца, высокоточная электрокардиография

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах исследования

**Для цитирования:** Максимов И. В., Авдеева Д. К., Иванов М. Л., Зимин И. А., Южаков М. М., Турушев Н. В., Кодермятов Р. Э., Балахонова М. В., Цой Е. И. Результаты пилотного исследования микропотенциалов сердца у больных инфарктом миокарда с развитием кардиогенного шока. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 103–110. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-103-110>

## PILOT RESULTS OF STUDYING CARDIAC MICROPOTENTIALS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND CARADIOGENIC SHOCK

I. V. Maximov<sup>1\*</sup>, D. K. Avdeeva<sup>2</sup>, M. L. Ivanov<sup>2</sup>, I. A. Zimin<sup>1</sup>, M. M. Yuzhakov<sup>2</sup>, N. V. Turushev<sup>2</sup>,  
R. E. Kodermyatov<sup>2</sup>, M. V. Balakhonova<sup>3</sup>, E. I. Tsoy<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> National Research Tomsk Polytechnic University,  
30, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> Siberian State Medical University,  
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

**Aim.** To study cardiac micropotentials registered by the hardware and software complex with nanosensors in patients with myocardial infarction for the early detection of life-threatening conditions.

**Materials and Methods.** The pilot study included 29 patients with acute myocardial infarction who had life-threatening complications such as heart rhythm disorders, the development of acute left ventricular failure, or clinical death prehospitally or at admission to the coronary care unit. The diagnosis of myocardial infarction was established and treatment was carried out according to the national guidelines for the management of patients with myocardial infarction, including the methods of myocardial revascularization.

**Results.** During hospitalization, eight patients developed cardiogenic shock and died. 21 patients survived and were included in the comparison group. At admission, all patients underwent high-resolution electrocardiography using the originally developed hardware and software complex with nanosensors. The micropotentials on the ST segment of the electrocardiogram were recorded for 30 s in three leads on-line. The numbers of micropotentials in the studied groups were analyzed. The analysis of the number of micropotentials within certain ranges of amplitude and duration registered on high-resolution electrocardiogram showed a decrease of the micropotential number in group of patients who died from cardiogenic shock compared with the group of survived patients.

**Conclusions.** The results of this pilot study of cardiac micropotentials are preliminary and require further accumulation of data as well as a search for new criteria for diagnostics, prognosis, and evaluation of the treatment efficacy in patients with myocardial infarction.

**Keywords:** myocardial infarction, cardiogenic shock, cardiac micropotentials, high-resolution electrocardiography

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Maximov I. V., Avdeeva D. K., Ivanov M. L., Zimin I. A., Yuzhakov M. M., Turushev N. V., Kodermyatov R. E., Balakhonova M. V., Tsoy E. I. Pilot Results of Studying Cardiac Micropotentials in Patients with Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 103–110. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-103-110>

## Введение

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, заболевания сердца и сосудов являются основной причиной смерти в развитых странах. По имеющейся статистике, за 2015 г. в мире умерло 17 866 560 человек от заболеваний сердечно-сосудистой системы, из них смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) составляет до 80% всех случаев смерти от сердечно-сосудистой патологии. Сердечно-сосудистые заболевания широко распространены среди всех возрастных групп взрослого населения с наибольшей частотой летальных исходов в старшей возрастной группе (старше 70 лет). У этих пациентов наибольший риск развития внезапной сердечной смерти (ВСС), развития инфаркта миокарда (ИМ), осложненного острой сердечной недостаточностью, с развитием кардиогенного шока вследствие развития тяжелого нарушения коронарного кровообращения, приводящего к жизнеугрожающим сердечным аритмиям и нарушению насосной функции сердца [1–3]. Существенную роль в предупреждении неблагоприятного развития течения заболевания в случае выживания до прибытия медицинской помощи играет временной фактор начала лечения и его эффективность, а также своевременная диагностика неблагоприятных событий, угрожающих жизни больного. Формирование неблагоприятного исхода может происходить как в результате острого осложнения ИМ, приводящего к остановке кровообращения, так и замедленного прогрессирования сердечной недостаточности с нарушением коронарного кровотока, функции почек и головного мозга. В клинической практике мониторинг параметров работы этих систем жизнеобеспечения, в первую очередь сердца, имеет большое значение для осуществления интенсивной терапии [3, 4]. Одним из наиболее перспективных методов выявления высокого риска остановки кровообращения оста-

ется ЭКГ метод для оценки нарушений электрофизиологических параметров работы сердца. В настоящее время мониторинг ЭКГ в реальном масштабе времени позволяет выявить появление сердечной аритмии, эпизоды появления ишемии миокарда в бассейне пораженной коронарной артерии. Тем не менее выявление мелких очагов ишемии с нарушением электрофизиологических параметров возбуждения и проведение электрического импульса при регистрации стандартной ЭКГ остаются недоступны из-за низкой чувствительности регистрирующей аппаратуры [4, 5]. Совершенствование технологии регистрации и точности измерения электрической активности сердца при различной сердечно-сосудистой патологии является перспективным направлением развития ЭКГ технологии [6–8]. В клинической практике необходим инструмент для выявления патологических очагов электрической нестабильности не только по факту выявления эпизодов аритмии сердца, но и по выявлению прямых признаков такой нестабильности на уровне отдельных очагов миокардиального повреждения [9–11] в виде микропотенциалов (МП), определения их количества, частотного спектра, амплитуды и длительности, зарегистрированных в реальном масштабе времени [4, 7, 8, 12].

Разработка медицинской технологии раннего выявления очагов миокарда, генерирующих МП, и определение их диагностической ценности в качестве маркера жизнеугрожающих состояний сердца человека может иметь клиническое значение [11, 14–16]. Для решения этой задачи необходимо иметь возможность регистрации высокоточной (ВТ) ЭКГ в режиме online без фильтрации первичного сигнала. В лаборатории «Медицинская инженерия» Инженерной школы неразрушающего контроля и безопасности Томского политехнического университета профессором ТПУ Д. К. Авдеевой и сотрудниками был разработан аппаратно-программный



комплекс на наносенсорах высокого разрешения, реализующий метод регистрации МП сердца в реальном времени без фильтрации и усреднения ЭКГ сигнала [6]. Наносенсоры оригинальной разработки обладают помехозащищенностью и высокой чувствительностью. Трехканальный аппаратно-программный комплекс (АПК) для регистрации МП сердца был успешно апробирован в отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель — д.м.н. В. В. Рябов) [6, 17]. Наличие высокочувствительного инструмента для регистрации низковольтных потенциалов сердца в реальном масштабе времени позволило приступить к разработке новой актуальной медицинской технологии определения состояния электрической активности миокарда при наиболее тяжелых заболеваниях, в частности, при остром ИМ.

### Материал и методы

Дизайн исследования предполагал современную объективизацию факторов риска развития у больных острым ИМ жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма, которые могут явиться непосредственной причиной развития ВСС.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте 40 лет и старше, которым был поставлен диагноз острого ИМ.

2. Принадлежность к группе высокого риска развития ВСС; пациенты, у которых задокументировано нарушение сердечного ритма, угрожающее жизни (пароксизм желудочковой тахикардии, фибрилляция желудочков сердца, желудочковые аритмии) при поступлении в палату интенсивной терапии или на догоспитальном этапе.

3. Письменное согласие пациента на регистрацию ВТ ЭКГ, наблюдение в динамике с повторной регистрацией ЭКГ и определение жизненного статуса пациента.

Диагноз ИМ подтверждался согласно принятым критериям национальных рекомендаций. Все больные после установления диагноза получили рекомендованную терапию, включая методы чрескожной коронарной ангиопластики и стентирования стенозов артерий [1, 3].

Критерии исключения: невозможность наблюдения пациента в динамике с повторной регистрацией ЭКГ и определения жизненного статуса пациента.

Регистрировали и анализировали статус пациента по первичной конечной точке: смерть пациента вследствие сердечно-сосудистого неблагоприятного события.

Дополнительные сердечно-сосудистые конечные точки:

1. Зарегистрированные эпизоды нарушения сердечного ритма, угрожающие жизни больного.

2. Эпизоды потери сознания (синкопальные состояния).

В пилотное клиническое исследование вошли 29 пациентов с острым инфарктом миокарда.

Каждый доброволец (пациент) подписывал информированное согласие на проведение исследования (проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии, протокол № 147 от 28.06.2016). У всех пациентов течение ИМ было осложнено нарушением сердечного ритма, развитием острой сердечной недостаточности (2–4-го класса по классификации Killip), у 10 больных при поступлении проводилась успешная сердечно-легочная реанимация. В последующий период лечения пациенты были распределены в группы в соответствии с клиническим исходом ИМ: выжившие пациенты ( $n=21$ ) и пациенты ( $n=8$ ), погибшие по причине развития истинного кардиогенного шока (табл. 1).

В клинике пациентам проводили необходимые для верификации диагноза ИМ и его осложнений методы исследования и лечения согласно Национальным рекомендациям экспертов по лечению острого коронарного синдрома и ИМ [1, 3]. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 2.

Для выявления новых ранних ЭКГ признаков развития жизнеугрожающих состояний сердца человека регистрировали ЭКГ высокого разрешения электрокардиографическим АПК с использованием высокочувствительных наносенсоров. ВТ ЭКГ регистрировали в день поступления, на 2–3 сутки и на 10–12-й день от начала ИМ (перед выпиской из стационара).

Для регистрации МП сердца использовали оригинальный трехканальный электрокардиограф, представляющий АПК для регистрации ВТ ЭКГ. В устройстве применялись оригинальные наносенсоры, обладающие высокими метрологическими характеристиками, позволяющими создавать измерительные устройства, регистрирующие биоэлектрические сигналы на уровне 300 нВ и выше в полосе частот от 0 до 10 000 Гц. Разработанные оригинальные наносенсоры практически не поляризовались при токах, не превышающих 100 нА. Разработанный электрокардиограф способен регистрировать ЭКГ сигналы от  $\pm 0,3$  мкВ до  $\pm 10$  мВ в диапазоне частот от 0 до 10 000 Гц. Устройство снабжено комплексом

Таблица 1

#### Распределение пациентов по группам исследования

Группы пациентов	Диагноз и клиническая характеристика пациентов	Количество пациентов
Группа 1	Острый ИМ с подъемом сегмента ST и нарушением сердечного ритма, угрожающим жизни больного или наступлением клинической смерти, зарегистрированными на догоспитальном этапе или при поступлении в палату интенсивной терапии и наблюдения. Пациенты умерли от кардиогенного шока	8
Группа 2	Острый ИМ с подъемом сегмента ST и нарушением сердечного ритма, угрожающим жизни больного или наступлением клинической смерти, зарегистрированными на догоспитальном этапе или при поступлении в палату интенсивной терапии и наблюдения. Пациенты выжили и были выписаны из стационара	21



Таблица 2

## Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Группа 1 (n=8)	Группа 2 (n=21)	p<
Возраст, годы (M±δ)	66,6±12,8	61,8±7,2	Незначимо
Мужской пол (%)	37,5	66,7	0,001
ИМ в анамнезе (%)	42,8	38,9	Незначимо
Сахарный диабет 2-го типа (%)	42,8	22,2	0,02
Артериальная гипертензия (%)	100	94,4	Незначимо
Хроническая болезнь почек (%)	0	5,5	Незначимо
Тромбозис на догоспитальном этапе (%)	14,3	38,9	0,001
ЧКВ в анамнезе (%)	57,1	66,7	0,001
Острая сердечная недостаточность (2–3-го класса по Killip), %	100	16,7	0,001

Примечание: данные представлены в виде частоты признака (%), (M±δ) средней величины «M» и ее стандартного отклонения ± δ; n — количество единиц; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ИМ — инфаркт миокарда.

программ, которые позволяют эффективно устранять сосредоточенные помехи и шум измерительного канала без искажения спектра полезного сигнала. Значение шума измерительного канала при регистрации ЭКГ было равно шуму измерительного канала при коротком замыкании, что позволило его устранить при регистрации ЭКГ. АПК успешно прошел технические испытания и предварительные медицинские испытания на добровольцах.

ЭКГ для регистрации МП снимали в покое в трех отведениях с грудной клетки по системе Холтера. Запись сигнала ЭКГ высокого разрешения производили на протяжении 30 с, результат суммировали. С помощью специальной программы из зарегистрированной ЭКГ удаляли сосредоточенные помехи при их наличии и собственный шум измерительного канала АПК. Электрокардиограф создавался в рамках проекта ФЦП «Разработка экспериментального образца аппаратно-программного комплекса для неинвазивной регистрации микропотенциалов сердца в широкой полосе частот без фильтрации и усреднения в реальном времени с целью раннего выявления признаков внезапной сердечной смерти» (Соглашение № 14.578.21.0032 от 05.06.2014, 2014–2016 гг.).

Для оценки параметров МП в пилотном исследовании были выбраны показатели, оценивающие суммарное количество МП на сегменте ST в диапазоне заданных амплитуд МП в мкВ (0,75–8,0 мкВ) за период времени в 30 с; суммарное количество МП в диапазоне заданной длительности МП в мс (0,3–3,0 мс) за период времени в 30 с. Также рассчитывали суммарный индекс мощности МП в виде произведения суммарных амплитуды и длительности МП (мкВ·мс). Указанные показатели МП сердца определяли и сравнивали в группах выживших больных и больных, погибших в результате развития истинного кардиогенного шока (рис. 1).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических прикладных программ (SPSS Inc., версия 23.0). Результаты анализа по исследуемым группам представлены в виде среднего значения (M±SD) и медианой (Me) с интер-

квартильным размахом в виде 25 и 75-го перцентилей. Предварительный анализ нормальности распределения количественных переменных определяли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. По результатам анализа распределение в группах не соответствовало нормальному, поэтому при сопоставлении количественных переменных несвязанных асимметричных выборок использовали ранговый критерий U (Манна — Уитни). При анализе частот наличия признаков в группах применялся непараметрический критерий  $\chi^2$  с применением поправки Йейтса. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Пациенты в группах различались по частоте развития острой сердечной недостаточности с формированием кардиогенного шока (табл. 2). Все пациенты группы 1 погибли от истинного кардиогенного шока за период госпитализации. Больные группы 2 имели положительную динамику клинического статуса и были выписаны на амбулаторное лечение. Сравнительный анализ групп 1 и 2 не выявил различий по возрастному составу: Me 68,0 (64,0; 75,5) и 64,0 (56,0; 67,0) соответственно. Различий по частоте наличия гипертонической болезни, хронической болезни почек, перенесенного ИМ в анамнезе не было. В группе 1 чаще встречались пациенты женского пола — 62,5 против 33,3% в группе 2. В группе неблагоприятного исхода ИМ чаще были представлены больные сахарным диабетом 2-го типа (42,8 против 22,2%,  $p=0,02$ ). Высокой была частота выполнения попыток реваскуляризации миокарда: выполнение системного тромболитика на догоспитальном этапе в группе выживших составило 38,9%, ЧКВ — 66,7% против 14,3% и 57,1% в группе неблагоприятного исхода соответственно.

Анализ групп сравнения на нормальность распределения указал на несоответствие выборки нормальному распределению, поэтому для сравнения групп применяли непараметрический ранговый критерий Манна —

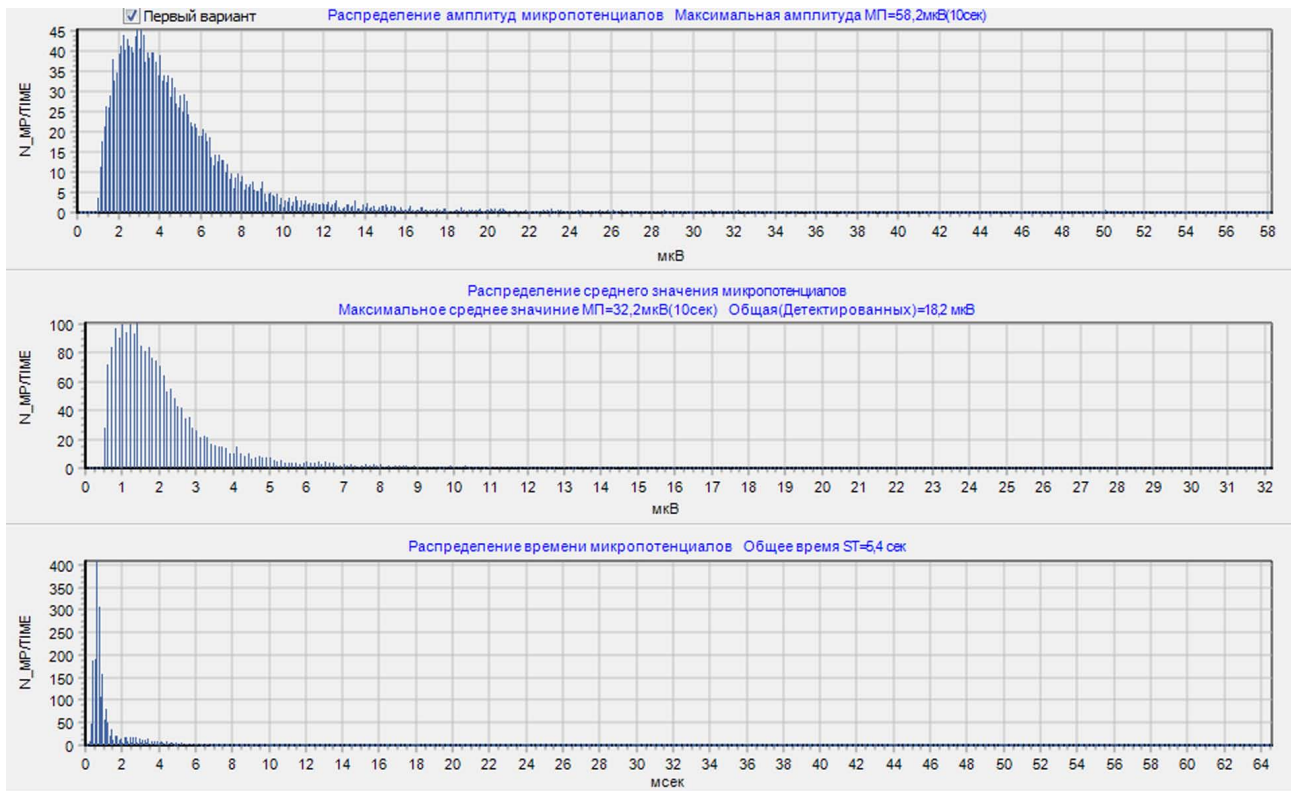


Рис. 1. Гистограмма распределения количества МП в зависимости от их амплитуды (мкВ) и длительности (мс) за временной интервал в 30 с

Таблица 3

**Показатели микропотенциалов у выживших (группа 2) и погибших от кардиогенного шока (группа 1) больных ИМ**

Показатели	Группа 1 (n=8)	Группа 2 (n=21)	Вероятность <i>p</i>
Суммарное количество МП в диапазоне выбранных амплитуд МП ( <i>n</i> )	60,5 (31,8; 78,5)	73,0 (64,0; 110,0)	<0,01
Суммарное количество МП в диапазоне выбранной длительности МП ( <i>n</i> )	87,0 (64,5; 127,0)	132,5 (87,0; 162,8)	<0,05
Индекс суммарной мощности МП (мкВ•мс)	6076,0 (3581,0; 8170,5)	10 074,0 (5924,0; 15 120,0)	<0,05
Динамика МП (Me; Q1; Q3)			
Динамика количества МП по амплитуде (%)	-54,5 (-73,0; -37,0)	-5,0 (-23,5; -37,0)	Незначимо
Динамика количества МП по длительности (%)	-28,5 (-80,0; 26,8)	-16 (-55,0; 15,5)	Незначимо

Примечание. МП — микропотенциалы сердца; (M±δ) — средняя величина M и δ — ее стандартное отклонение; Me; Q1; Q3 — медиана выборки и ее 1-й (25%) и 3-й (75%) квантили; n — количество единиц.

Уитни. Результаты сравнения групп 1 и 2 представлены в таблице 3.

В динамике в группе умерших было выявлено снижение показателей количества МП сердца определенного диапазона амплитуд и продолжительности, тогда как в группе выживших пациентов с ИМ отчетливой динамики количества МП не было отмечено. Ввиду малого объема выборки больных группы 1 (*n*=4) с повторной регистрацией ВТ ЭКГ статистический анализ сравнения динамики показателей МП был бы неинформативен. Анализ количества МП определенного диапазона амплитуды и длительности, зарегистрированных на ВТ ЭКГ в исследованных группах, выявил снижение количества МП в группе больных, погибших от кардиогенного шока.

### Обсуждение

В начале XX столетия Виллем Эйнтховен зарегистрировал первую ЭКГ, и с тех пор этот метод регистрации электрической активности сердца развивается в направлении увеличения количества каналов регистрации ЭКГ сигнала и построения изопотенциальных или изохронных карт для решения «обратной задачи электрокардиографии» [2, 7–9, 13]. Перспективным признается направление технического развития регистраторов и сенсоров систем мониторингования жизненно важных функций организма, оперативной передачи полученной информации для анализа и принятия своевременного решения [2, 9, 13]. Перспективным направлением развития метода ЭКГ диагностики является поиск новых

признаков, угрожающих развитием ВСС или неблагоприятным течением сердечной патологии [5, 18]. Разработка инструментальных средств измерения низкоамплитудных составляющих электрокардиосигнала, так называемых МП сердца, является перспективным направлением в поиске таких признаков [5, 12, 17]. Накопление клинического материала с использованием новой медицинской технологии регистрации МП у больных ИМ в режиме реального времени позволит определить новые критерии неблагоприятного развития заболевания и своевременно оптимизировать проводимое лечение у конкретного больного. Проведенный анализ у больных, различных по тяжести ИМ и его исхода, выявил снижение количества МП в группе неблагоприятного исхода, что подтверждает угнетение биоэлектрической спонтанной активности миокарда в отличие от группы выживших больных.

Полученные результаты проведенного пилотного исследования МП сердца являются предварительными и требуют дальнейшего накопления материала для разработки новых критериев диагностики, прогноза и оценки эффективности проводимого лечения больных ИМ.

## Литература

- Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M. J., Bucchiarelli-Ducci C., Bueno H., Hindricks G. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2017; 39(2): 119–177. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- Внезапная сердечная смерть. Под ред. Е. В. Шляхто, Г. П. Арутюнова, Ю. Н. Беленкова, А. В. Ардашева. М.: Медпрактика-М, 2015.
- Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Под ред. комитета экспертов ВНОК по разработке рекомендаций: М. Я. Руда, С. П. Голицына, Н. А. Грацианского, А. Л. Комарова, Е. П. Панченко, И. И. Староверова, С. Н. Терещенко, И. С. Явелова. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2007; 6(8); Приложение 1.
- Exner D. V., Kavanagh K. M., Slawnych M. P., Mitchell L. B., Ramadan D., Aggarwal S. G., Noullett C., VanSchaik A., Mitchell R. T., Shibata M. A., Gulamhussein S., McMeekin J., Tymchak W., Schnell G., Gillis A. M., Sheldon R. S., Fick G. H., Duff H. J. REFINe investigators. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction: the REFINe study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2275–2284. DOI: [org/10.15420/ecr.2008.4.1.21](https://doi.org/10.15420/ecr.2008.4.1.21).
- Никифоров В. С., Метсо К. В. Электрокардиографические предикторы внезапной сердечной смерти. *Consilium Medicum.* 2018; 20(5): 29–33. DOI: [10.26442/2075.1753\\_2018\\_5\\_29\\_33](https://doi.org/10.26442/2075.1753_2018_5_29_33).
- Avdeeva D. K., Ivanov M. L., Rybalka S. A., Maksimov I. V., Balahonova M. V. Investigation of the possibility to detect ventricular late potentials by a high-resolution electrocardiographic hardware-software complex based on nanosensors using Simson's method. *Biology and Medicine.* 2015; 7(4): BM-129-15. DOI: [org/10.1051/mateconf/201815501008](https://doi.org/10.1051/mateconf/201815501008).
- Kazakov V. Y., Avdeeva D. K., Grigoriev M. G., Natalinova N. M., Maksimov I. V., Balahonova M. V. Electrodynamical model of the heart to detect necrotic areas in a human heart. *Biology and Medicine.* 2015; 7(5): 1–8. DOI: [org/10.1051/mateconf/20167901005](https://doi.org/10.1051/mateconf/20167901005).
- Baranov V. A., Avdeeva D. K., Ewert U., Yuzhakov M. M., Turushchev N. V., Kodermatov R. E., Maximov I. V., Balakhonova M. V. Structural Resonance Methods for Image Processing and Pattern Recognition. *International Journal of Applied Engineering Research.* 2017; 12(19): 9087–9098. DOI: [org/10.21090/ijaer.47751](https://doi.org/10.21090/ijaer.47751).
- Хлынин М. С., Попов С. В., Криволапов С. Н., Баталов Р. Е. Неинвазивная топическая диагностика нарушений ритма сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2014; 4: 96–103. DOI: [10.21688/1681-3472-2014-4-96-103](https://doi.org/10.21688/1681-3472-2014-4-96-103).
- Shipulin V., Babokin V., Andreev S., Usov V., Aimanov R., Bogunetsky A., Batalov R., Popov S. Diagnostics and Surgical Treatment of Left Ventricular Aneurysm with Ventricular Tachycardia. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16: 89. DOI: [org/10.5772/54126](https://doi.org/10.5772/54126).
- Afanasiev S. A., Garganeeva A. A., Kuzheleva E. A., Andriyanova A. V., Kondratieva D. S., Popov S. V. The Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Long-Term Prognosis in Patients of Different Ages with Myocardial Infarction. *J. Diabetes Res.* 2018: 1780683. DOI: [10.1155/2018/1780683](https://doi.org/10.1155/2018/1780683).
- Mishchenko K. V., Avdeeva D. K., Yukhin Y. M., Titkov A. I., Logutenko O. A. Preparation of electroconductive aluminum-silicon oxide ceramic sensors modified with silver and bismuth nanoparticles. *Eur. J. Nanomedicine.* 2016; 8(4): 195–202. DOI: [10.1515/ejnm-2016-0019](https://doi.org/10.1515/ejnm-2016-0019).
- Bokeria L. A., Revishvili A. Sh., Kalinin V. V., Lyajina O. S., Fetisova E. A., Simonyan G. Yu. Non-invasive endocardial mapping of the ventricles of the heart on the basis of solving the inverse problem of electrocardiography. *Herald of arrhythmology.* 2009; 57: 24–28. DOI: [10.1007/s10527-009-9065-0](https://doi.org/10.1007/s10527-009-9065-0).
- Голухова Е. З., Громова О. И., Булаева Н. И., Бокерия Л. А. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: от механизмов к клинической практике. *Кардиология.* 2017; 57(12): 73–81. DOI: [10.18087/cardio.2017.12.10069](https://doi.org/10.18087/cardio.2017.12.10069).
- Zavadovsky K. V., Saushkin V. V., Khlynin M. S., Popov S. V., Lishmanov Yu. B. Cardiac sympathetic activity and ventricular dyssynchrony in patients with heart failure referred for cardiac resynchronization therapy. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19: 584. DOI: [10.1111/pace.12948](https://doi.org/10.1111/pace.12948).
- Идрисов М. З., Попов С. В., Баталов Р. Е., Борисова Е. В., Максимова И. В. Современный взгляд на прогностическую значимость и лечение желудочковых нарушений ритма сердца, возникших в ранние сроки острого инфаркта миокарда. *Сибирский медицинский журнал.* 2015; 30(1): 123–128.
- Pietrasik G., Zareba W. QRS fragmentation: diagnostic and prognostic significance. *Cardiol. J.* 2012; 19(2): 114–121. DOI: [10.5603/cj.2012.0022](https://doi.org/10.5603/cj.2012.0022).
- Bauer A., Guzik P., Barthel P., Ulm K., Watanabe M. A., Schmidt G. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. *Eur. Heart J.* 2005; 26(8): 755–761. DOI: [10.1016/j.accrview.2005.08.074](https://doi.org/10.1016/j.accrview.2005.08.074).

## References

- Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M. J., Bucchiarelli-Ducci C., Bueno H., Hindricks G. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2017; 39(2): 119–177. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- Sudden cardiac death. Ed. by E. V. Shliakhto, G. P. Arutiunov, Yu. N. Belenkov, A. V. Ardashev. M.: Medpraktika-M, 2015 (In Russ).
- Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation ECG. Ed. by M. Ya. Rud, S. P. Golitsyn, N. A. Gratsianskiy, G. P. Arutiunov, A. L. Komarov, E. P. Panchenko, I. I. Staroverov, S. N. Tereshchenko, I. S. Yavelov. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2007; 6(8); Annex 1 (In Russ).
- Exner D. V., Kavanagh K. M., Slawnych M. P., Mitchell L. B., Ramadan D., Aggarwal S. G., Noullett C., VanSchaik A., Mitchell R. T., Shibata M. A., Gulamhussein S., McMeekin J., Tymchak W., Schnell G., Gillis A. M., Sheldon R. S., Fick G. H., Duff H. J. REFINe



- investigators. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction: the REFINE study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2275–2284. DOI: org/10.15420/acr.2008.4.1.21.
5. Nikiforov V. S., Metco K. V. Electrocardiographic predictors of sudden cardiac death. *Consilium Medicum.* 2018; 20(5): 29–33 (In Russ.). DOI: 10.26442/2075.1753\_2018\_5\_29\_33.
  6. Avdeeva D. K., Ivanov M. L., Rybalka S. A., Maksimov I. V., Balahonova M. V. Investigation of the possibility to detect ventricular late potentials by a high-resolution electrocardiographic hardware-software complex based on nanosensors using Simson's method. *Biology and Medicine.* 2015; 7(4): BM-129-15. DOI: org/10.1051/mateconf/201815501008.
  7. Kazakov V. Y., Avdeeva D. K., Grigoriev M. G., Natalinova N. M., Maksimov I. V., Balahonova M. V. Electrodynamic model of the heart to detect necrotic areas in a human heart. *Biology and Medicine.* 2015; 7(5): 1–8. DOI: 10.1051/mateconf/20167901005.
  8. Baranov V. A., Avdeeva D. K., Ewert U., Yuzhakov M. M., Turushev N. V., Kodermiyatov R. E., Maximov I. V., Balakhonova M. V. Structural Resonance Methods for Image Processing and Pattern Recognition. *International Journal of Applied Engineering Research.* 2017; 12(19): 9087–9098. DOI: 10.21090/ijaerd.47751.
  9. Khlynin M. S., Popov S. V., Krivolapov S. N., Batalov R. E. Non-invasive topical diagnostics of heart arrhythmias. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2014; 4: 96–103. (In Russ.). DOI: 10.21688/1681-3472-2014-4-96-103.
  10. Shipulin V., Babokin V., Andreev S., Usov V., Aimanov R., Bogunetsky A., Batalov R., Popov S. Diagnostics and Surgical Treatment of Left Ventricular Aneurysm with Ventricular Tachycardia. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16: 89. DOI: 10.5772/54126.
  11. Afanasiev S. A., Garganeeva A. A., Kuzheleva E. A., Andriyanova A. V., Kondratieva D. S., Popov S. V. The Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Long-Term Prognosis in Patients of Different Ages with Myocardial Infarction. *J. Diabetes Res.* 2018: 1780683. DOI: 10.1155/2018/1780683.
  12. Mishchenko K. V., Avdeeva D. K., Yukhin Y. M., Titkov A. I., Logutenko O. A. Preparation of electroconductive aluminum-silicon oxide ceramic sensors modified with silver and bismuth nanoparticles. *Eur. J. Nanomedicine.* 2016; 8(4) 195–202. DOI: 10.1515/ejnm-2016-0019.
  13. Bokeria L. A., Revishvili A. Sh., Kalinin V. V., Lyajina O. S., Fetisova E. A., Simonyan G. Yu. Non-invasive endocardial mapping of the ventricles of the heart on the basis of solving the inverse problem of electrocardiography. *Herald of arrhythmology.* 2009; 57: 24–28. DOI: 10.1007/s10527-009-9065-0.
  14. Golukhova E. Z., Gromova O. I., Bulaeva N. I., Bokeria L. A. Sudden cardiac death in patients with coronary heart disease: From mechanisms to clinical practice. *Cardiology.* 2017; 57(12): 73–81 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10069.
  15. Zavadovsky K. V., Saushkin, V. V., Khlynin M. S., Popov S. V., Lishmanov Yu. B. Cardiac sympathetic activity and ventricular dyssynchrony in patients with heart failure referred for cardiac resynchronization therapy. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19: 584. DOI: 10.1111/pace.12948.
  16. Idrisov M. Z., Popov S. V., Batalov R. E., Borisova E. V., Maksimov I. V. A modern view on the prognostic significance and treatment of ventricular arrhythmias arising in the early stages of acute myocardial infarction. *Siberian Medical Journal.* 2015; 30(1): 123–128 (In Russ.).
  17. Pietrasik G., Zareba W. QRS fragmentation: diagnostic and prognostic significance. *Cardiol. J.* 2012; 19(2): 114–121. DOI: 10.5603/cj.2012.0022.
  18. Bauer A., Guzik P., Barthel P., Ulm K., Watanabe M. A., Schmidt G. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. *Eur. Heart J.* 2005; 26(8): 755–761. DOI: 10.1016/j.accreview.2005.08.074.

Поступила 16.11.2018

Received November 16.2018

## Информация о вкладе авторов

Максимов И. В. — разработка медицинской концепции и дизайна исследования, анализ полученного материала, постановка новых задач.

Авдеева Д. К. — разработка и испытание новых медицинских приборов и сенсоров для регистрации электрофизиологических параметров функционирования различных систем организма человека.

Иванов М. Л. — разработка программного обеспечения медицинских приборов.

Зимин И. А. — курация и получение информированного согласия пациентов на участие в исследовании, сбор первичной информации для заполнения базы данных на пациентов.

Южаков М. М. — разработка технического устройства АПК для регистрации высокоточной ЭКГ.

Турушев Н. В. — регистрация ЭКГ у пациентов, включенных в протокол исследования, обработка ЭКГ.

Кодермятов Р. Э. — регистрация ЭКГ у пациентов, включенных в протокол исследования, обработка ЭКГ.

Балахонova М. В. — занесение клинической информации о пациентах в базу данных, анализ клинического статуса и лечения.

Цой Е. И. — занесение клинической информации о пациентах в базу данных, анализ клинического статуса и лечения.

## Сведения об авторах

**Максимов Иван Вадимович**, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: miv@cardio-tomsk.ru

**Авдеева Диана Константиновна**, д-р техн. наук, профессор, доцент, заведующий лабораторией «Медицинская инженерия» Инженерной школы неразрушающего контроля и безопасности, Национальный исследовательский Томский политехнический университет.  
E-mail: diana.avdeeva@mail.ru

**Иванов Максим Леонидович**, канд. техн. наук, младший научный сотрудник лаборатории «Медицинская инженерия» Инженерной школы неразрушающего контроля и безопасности, Национальный исследовательский Томский политехнический университет.

**Зимин Илья Александрович**, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: cordis1973@yandex.ru

**Южаков Михаил Михайлович**, канд. техн. наук, инженер лаборатории «Медицинская инженерия» Инженерной школы неразрушающего контроля и безопасности, Национальный исследовательский Томский политехнический университет.

**Турушев Никита Владимирович**, канд. техн. наук, младший научный сотрудник лаборатории «Медицинская инженерия» Инженерной школы неразрушающего контроля и безопасности, Национальный исследовательский Томский политехнический университет.  
E-mail: nvtur90@mail.ru



**Кодермятов Радик Эмирханович**, младший научный сотрудник лаборатории «Медицинская инженерия» Инженерной школы неразрушающего контроля и безопасности, Национальный исследовательский Томский политехнический университет.  
E-mail: kodermyatovra@mail.ru,

**Балахонова Мария Вячеславовна**, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
E-mail: maria\_balakhonova@mail.ru

**Цой Екатерина Игоревна**, младший научный сотрудник отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: haksen\_sgmu@mail.ru,

### Information about the authors

**Ivan V. Maximov**<sup>\*</sup>, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: miv@cardio-tomsk.ru,

**Diana K. Avdeeva**, Dr. Sci. (Tech.), Professor, Head of the Laboratory of Medical Engineering, School of Non-Destructive Testing and Safety, National Research Tomsk Polytechnic University.  
E-mail: diana.avdeeva@mail.ru,

**Maxim L. Ivanov**, Cand. Sci. (Tech.), Junior Researcher, Laboratory of Medical Engineering, School of Non-Destructive Testing and Safety, National Research Tomsk Polytechnic University.  
E-mail: lydoz@mail.ru,

**Илья А. Zimin**, M.D., Anesthesiologist-Intensivist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: cordis1973@yandex.ru,

**Mikhail M. Yuzhakov**, Cand. Sci. (Tech.), Engineer, Laboratory of Medical Engineering, School of Non-Destructive Testing and Safety, National Research Tomsk Polytechnic University.  
E-mail: libra2000@yandex.ru,

**Nikita V. Turushev**, Cand. Sci. (Tech.), Junior Researcher, Laboratory of Medical Engineering, School of Non-Destructive Testing and Safety, National Research Tomsk Polytechnic University.  
E-mail: nvtur90@mail.ru,

**Radik E. Kodermyatov**, Junior Researcher, Laboratory of Medical Engineering, School of Non-Destructive Testing and Safety, National Research Tomsk Polytechnic University.  
E-mail: kodermyatovra@mail.ru,

**Maria V. Balakhonova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Cardiology, Faculty of Continuing Medical Education and Advanced Training, Siberian State Medical University.  
E-mail: maria\_balakhonova@mail.ru,

**Ekaterina I. Tsoy**, Junior Researcher, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: haksen\_sgmu@mail.ru,

## ПРИМЕНЕНИЕ НАГРУЗОЧНЫХ ДОЗ СТАТИНОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

О. Е. Шалаева\*, Е. О. Вершинина, А. Н. Репин

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

**Актуальность.** Чрескожные коронарные вмешательства стали ключевым методом реваскуляризации больных с ишемической болезнью сердца. Контраст-индуцированная нефропатия — одно из основных осложнений у пациентов, которые подвергаются коронарной ангиографии и чрескожным коронарным вмешательствам. Нагрузочные дозы статинов часто применяют с целью нефропротекции. Однако не определен четкий доступный алгоритм назначения статинов с целью профилактики острого контраст-индуцированного повреждения почек.

**Цель работы:** оценить эффективность применения высоких нагрузочных доз статинов (аторвастатина и розувастатина) с целью профилактики острого контраст-индуцированного повреждения почек у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца при плановом эндоваскулярном лечении.

**Материал и методы.** Пациенты с клинически проявившейся стенокардией напряжения ФК II и ФК III, гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий были направлены на плановую эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда. Было выделено 2 группы на основании приема синтетических статинов: аторвастатина и розувастатина. Перед эндоваскулярным вмешательством пациентам назначались высокие нагрузочные дозы статинов. Всем больным проводилось общеклиническое обследование, серийное определение уровней креатинина и другие показатели крови, скорости клубочковой фильтрации, выполнялся контроль показателей липидного профиля крови.

**Заключение.** Частота развития контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с коронарной болезнью сердца при плановых эндоваскулярных вмешательствах на фоне приема нагрузочных доз розувастатина оказалась реже в сравнении с нагрузочной терапией аторвастатина (3,33 и 12,12% соответственно). В среднем увеличение концентрации креатинина до максимального уровня в группе больных, принимающих нагрузочную дозу аторвастатина, оказалось выше, чем в группе II с нагрузочной дозой розувастатина (14,3 против 8,1%,  $p=0,024$ ). Снижение функции почек по показателям скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл /мин/1,73м<sup>2</sup> на 5-е сутки отмечено у 12 пациентов (34,3%) в группе I, у 9 больных (27,3%) — в группе II. Терапия нагрузочными дозами розувастатина перед эндоваскулярной реваскуляризацией миокарда у исследуемых больных оказалась эффективнее, чем у пациентов, находившихся на лечении аторвастатином.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, контраст-индуцированная нефропатия, стабильная стенокардия, стентирование, чрескожное коронарное вмешательство, статины

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Для цитирования:** Шалаева О. Е., Вершинина Е. О., Репин А. Н. Применение нагрузочных доз статинов для профилактики контраст-индуцированного повреждения почек у больных ишемической болезнью сердца при эндоваскулярных вмешательствах. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 111–118. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-111-118>

## ADMINISTRATION OF LOADING DOSES OF STATINS FOR PREVENTION OF CONTRAST-INDUCED KIDNEY INJURY DURING ENDOVASCULAR INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

O. E. Shalaeva\*, E. O. Vershinina, A. N. Repin

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

Percutaneous coronary interventions have become a key method of revascularization in patients with coronary artery disease. Contrast-induced nephropathy is one of the main complications in patients who undergo coronary angiography and percutaneous coronary intervention. Loading doses of statins are often used for the purpose of nephroprotection. However, a clear available algorithm for prescribing statins for the prevention of acute contrast-induced kidney injury has not been identified.

**The purpose:** to evaluate the effectiveness of high loading doses of statins (atorvastatin and rosuvastatin) to prevent acute contrast-induced kidney injury in patients with chronic ischemic heart disease during planned endovascular treatment.

**Material and Methods.** Patients with clinical manifestations of FC II and III angina pectoris and hemodynamically significant stenoses of the coronary arteries were referred for a planned endovascular myocardial revascularization. Two groups of patients were assigned based on the intake of synthetic statins: atorvastatin and rosuvastatin. Before the endovascular intervention, patients were administered with high loading doses of statins. All patients underwent general clinical examination, routine assessment of creatinine levels, other blood tests, assessment of glomerular filtration rate, and control of lipid profile of blood.

**Conclusion.** The incidence rate of contrast-induced kidney injury in patients with coronary artery disease, administered with loading doses of rosuvastatin, in the course of planned percutaneous coronary intervention was lower compared with the loading therapy of atorvastatin: 3.33 and 12.12%, respectively. On average, an increase in creatinine concentration to the maximum level occurred more often in the group of patients administered with a loading dose of atorvastatin than in the other group administered with a loading dose of rosuvastatin (14.3 versus 8.1%,  $p=0.024$ ). A decrease in renal function in terms of GFR of less than 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> on day 5 was observed in 12 patients (34.3%) in the first group versus 9 patients (27.3%) in the second group. Therapy with loading doses of rosuvastatin before endovascular myocardial revascularization was more effective than treatment of patients with atorvastatin.

**Keywords:** ischemic heart disease, contrast-induced nephropathy, stable angina, stenting, percutaneous coronary intervention, statins

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Shalaeva O. E., Vershinina E. O., Repin A. N. Administration of Loading Doses of Statins for Prevention of Contrast-Induced Kidney Injury During Endovascular Interventions in Patients with Ischemic Heart Disease. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 111–118. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-111-118>

## Введение

В Российской Федерации, как и во многих экономически развитых странах мира, основной причиной смертности населения остается ишемическая болезнь сердца (ИБС). Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) стали лидирующим методом реваскуляризации у больных с коронарной болезнью сердца. В последние годы соотношение ЧКВ и операций коронарного шунтирования составляет 2:1 в странах Европы, 6:1 — в США и Японии. Также в России наблюдается непрерывный рост числа выполняемых ЧКВ [1–3].

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) — одно из основных осложнений у пациентов, которые подвергаются коронарной ангиографии и ЧКВ. Несмотря на прогресс, достигнутый в разработке контрастных веществ, они обладают рядом неблагоприятных эффектов, в том числе нефротоксичностью. В группах высокого риска (пациенты пожилого возраста с сахарным диабетом, предшествующей почечной патологией, анемией, сердечной недостаточностью) распространенность КИН достигает 30%. Реальная частота контраст-индуцированного острого повреждения почек (КИ ОПП) в настоящее время оценивается как высокая (до 50% среди пациентов с сахарным диабетом и существующим почечным заболеванием) и, скорее всего, останется высокой, так как использование рентгеноконтрастных методов диагностики и лечения сложных заболеваний продолжает расти [3–6].

КИН определяется как ятрогенное ОПП, возникающее после внутрисосудистого введения йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата, при исключении других альтернативных причин. Обычно при отсутствии олигурии у больных с КИН отмечается увеличение уровня сывороточного креатинина через 24–48 ч после проведения контрастного исследования, которое достигает максимального уровня к 3–5-м суткам, и воз-

вращение к исходному уровню через 7–10 дней. Анализ мочи может выявить гранулоциты, трубчатые эпителиальные клетки и минимальную протеинурию. Чаще всего КИ ОПП протекает доброкачественно. Тем не менее установлено, что ее развитие после ЧКВ оказывает негативное влияние на последующие исходы (с летальностью 40–60% и частотой инфаркта миокарда 50–80% до 3 лет наблюдения) [1, 7–9].

В рекомендациях по реваскуляризации миокарда для профилактики КИН рекомендовано использование гидратации у пациентов со средней и тяжелой степенью хронической болезни почек (ХБП) с уровнем доказанности IA, также краткосрочные курсы статинов в высоких дозах с уровнем доказанности IIa. Нагрузочные дозы статинов в последнее время часто применяют для улучшения результатов ЧКВ. Выбор оптимального статина, длительность его приема и эффективность краткосрочных высоких доз статинов в предотвращении КИН недостаточно исследованы [1, 10, 11].

В 2014 г. У. Ли и соавт. провели метаанализ 7 рандомизированных исследований, в результате которого было выявлено снижение частоты КИН при краткосрочном назначении высоких доз статинов [12]. Еще одним крупным исследованием было PRATO-ACS, целью которого было «раннее назначение высоких доз розувастатина для профилактики КИН у пациентов с острым коронарным синдромом». В группе, где применялись высокие дозы розувастатина, было показано статистически значимое снижение тяжести КИН [13]. Однако результаты исследований остаются противоречивыми, не определены дозы и режимы назначения статинов, не проводились сравнительные исследования достаточного объема, которые ответили бы на вопрос о выборе оптимального статина, его дозировок и длительности приема для профилактики КИ ОПП при плановых эндоваскулярных вмешательствах

при лечении стабильной ИБС. Не разработаны единые схемы назначения нагрузочных доз статинов [14–17].

Цель работы: оценить эффективность применения высоких нагрузочных доз статинов (аторвастатина и розувастатина) с целью профилактики КИ ОПП у пациентов с хронической ИБС при плановом эндоваскулярном лечении.

### Материал и методы

Все пациенты с ИБС, клинически проявлявшейся стенокардией напряжения, гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, были направлены на плановую эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда. Больные были ознакомлены с планируемым порядком обследования и лечения, дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Были исключены пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, клапанными поражениями сердца, противопоказаниями к эндоваскулярному вмешательству и отказавшиеся от участия в исследовании.

В проспективное исследование включено 68 больных. До эндоваскулярного вмешательства пациенты находились на липидснижающей терапии. Рандомизация на группы выполнялась методом конвертов. Пациенты группы I принимали аторвастатин в дозе 80 мг за 12 ч и 40 мг — за 2 ч перед ЧКВ. Больные группы II, находившиеся на терапии розувастатином, получали его в дозе 40 мг за 12 ч и 20 мг — за 2 ч перед ЧКВ (рис. 1).

При включении пациентов в исследование проводился сбор клинико-анамнестических данных. Большинство больных, участвовавших в исследовании, были мужского пола (88,2%). Группу I составили 33 человека, принимавшие аторвастатин, группу II — 35 человек, которые принимали розувастатин. По функциональному классу стенокардии, хронической сердечной недостаточности (ХСН) группы больных не различались. При ЧКВ исполь-

зовались низкоосмолярные контрастные вещества (йоверсол, йогексол, йобитридол). Статистически значимых различий в объемах введенного контрастного вещества у наблюдаемых пациентов не выявлено.

Изучены данные о сопутствующих заболеваниях, стаже курения, исследован анамнез. При оценке исходных клинических и анамнестических данных статистически значимых различий в обеих группах не выявлено (табл. 1).

Всем больным проводилось: общеклиническое обследование (при поступлении, через 1 год), серийное исследование уровней креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия в крови. Вычисляли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-Epi) и клиренса креатинина по формуле Кокрофта — Голта. Кроме того, выполняли исследования показателей липидного профиля крови (исходно, 6, 12 мес.).

Риск развития КИН определялся по шкале R. Mehran с учетом наличия факторов риска. Этот метод балльной оценки учитывает как клинические состояния, так и лабораторные показатели [19]. На основании суммарной оценки баллов определялась категория степени риска: низкая, умеренная, высокая и очень высокая.

Развитие КИ ОПП оценивалось как увеличение сывороточного креатинина более чем на 44,2 мкмоль/л (>0,5 мг/дл) или снижение СКФ на 25% и более в течение 3 дней после внутрисосудистого назначения контраста при отсутствии альтернативных причин [19, 20].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica, версия 7,0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения изучаемых величин оценивалась с помощью теста Колмогорова — Смирнова. Данные представлены в виде  $M \pm SD$  (min-max), где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартное отклонение, min — минимальное абсолютное значение показателя, max — максимальное абсолютное значение показателя,

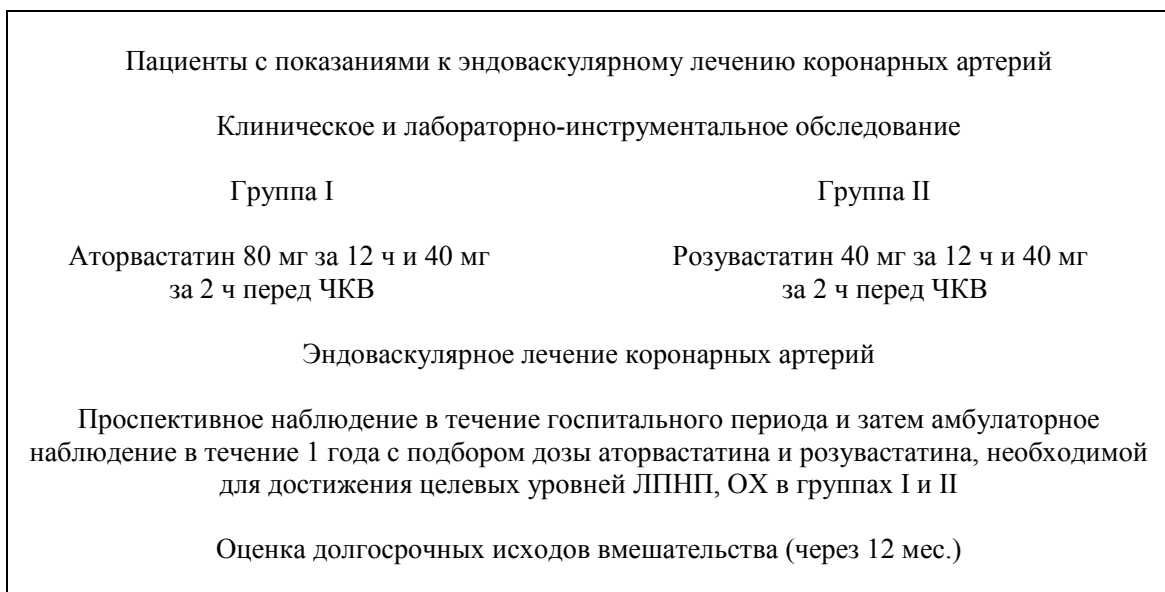


Рис. 1. Схема назначения препаратов



Таблица 1

## Исходная клиническая характеристика

Показатели	Группа I, n=33	Группа II, n=35	p
Мужчины, n	29	31	1,00
Возраст, лет, Me (Q1–Q3)	58 (54–63)	57 (51–63)	0,61
Вес тела, кг, Me (Q1–Q3)	82 (71–96)	90 (78–96)	0,31
Индекс массы тела, Me (Q1–Q3)	28 (25,6–31,7)	29,4 (26–33,3)	0,32
Артериальная гипертензия, n (%)	29/87,9	28/80	0,51
Сахарный диабет, n (%)	2/6,06	5/14,29	0,43
Заболевания почек, n (%)	12/36,4	7/20,0	0,18
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	24/72,7	29/82,9	0,39
Стенокардия напряжения, n (%)			
1-й ФК	5/15,15	7/20	0,75
2-й ФК	13/39,4	14/40	1,00
3-й ФК	15/45,45	14/40	0,81
ХСН, NYHA, n (%)			
I ФК	13/39,4	14/40	1,00
II ФК	11/33,3	17/48,6	0,23
III ФК	9/27,3	4/11,4	0,13
Предшествующие реваскуляризации, n (%)	11/33,3	15/42,9	0,46
Количество пораженных сосудистых бассейнов, n (%)			
1	9/27,3	11/31,4	0,79
2	16/48,5	12/34,3	0,33
3	8/24,2	12/34,3	0,43

Таблица 2

## Результаты оценки риска развития КИН по шкале R. Mehran

Показатели	Группа I, n=33	Группа II, n=35	p
Число пациентов с низким риском КИН по R. Mehran, n (%)	24 (72,7%)	29 (82,9%)	0,46
Число пациентов со средним риском КИН по R. Mehran, n (%)	6 (18,2%)	5 (14,3%)	0,46
Число пациентов с высоким риском КИН по R. Mehran, n (%)	3 (9,1%)	1 (2,9%)	0,46

а также Me (Q1–Q3), где Me — медиана, Q1 — нижний квартиль, Q3 — верхний квартиль. Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 [10].

## Результаты

Высокий риск КИН по шкале R. Mehran в сумме баллов 11–15 выявлен у 5 пациентов (7,35% из общего количества). В группу среднего риска (сумма баллов 6–10) вошли 15 больных (22,1% от общего числа), 48 пациентов (70,6%) определены в группу низкого риска развития КИН по балльной шкале (табл. 2).

Больным, вошедшим в группу высокого риска, были проведены меры профилактики КИПП согласно рекомендациям по профилактике КИН Европейского кардиологического общества (2010) [19]. На фоне оптимальной медикаментозной терапии (статины,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) проводилась гидратация физиологическим раствором (1 мл/кг/ч за 12 ч до и через 24 ч после процедуры и 0,5 мл/кг/ч при фракции выброса левого желудочка <35% или NYHA >ФК II); при-

ем N-ацетилцистеина 600–1200 мг за 12 ч до и через 24 ч после процедуры; использовались низкоосмолярные контрастные средства объемом <350 мл или <4 мл/кг; при коморбидном сахарном диабете прием метформина прекращали за 48 ч до процедуры ЧКВ у пациентов с диагностированной ХБП. Несмотря на проводимую терапию, при плановом ЧКВ на фоне приема нагрузочных доз статинов КИ ОПП развилась у 5 больных (7,94% от общего количества пациентов): в группе I (аторвастатин) — у 4 пациентов, в группе II (розувастатин) — у 1 пациента, 12,12 и 3,33% соответственно,  $p < 0,02$  (рис. 2).

В обеих группах наблюдалось повышение уровня сывороточного креатинина после ЧКВ. Его увеличение зафиксировано через 48 ч после эндоваскулярного вмешательства с введением контрастного вещества, а нормализация значений отмечалась на 5-е сутки. В среднем увеличение концентрации креатинина до пикового уровня в группе больных, принимающих нагрузочную дозу аторвастатина, оказалось выше, чем в группе II с нагрузочной дозой розувастатина ( $14,3 \pm 13,5$  — в группе I,  $8,1 \pm 10,6$  — в группе II,  $p = 0,024$ ) (табл. 3).

**Частота контраст-индуцированной нефропатии, %,  
 $p < 0,020$**

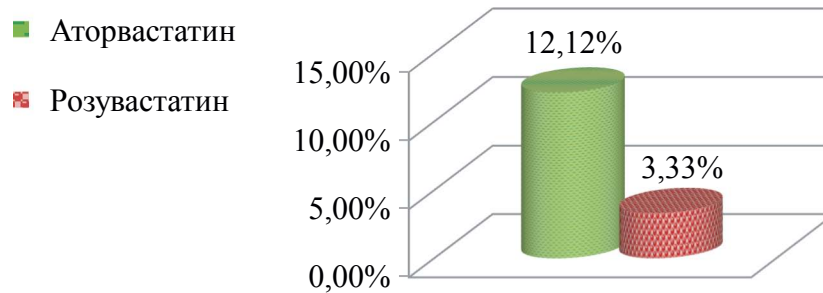


Рис. 2. Частота развития контраст-индуцированной нефропатии

Таблица 3

**Концентрация креатинина**

Показатели	Группа I, n=33	Группа II, n=35	p
% повышения креатинина, M±SD (min-max); Me (Q1-Q3)	14,3±13,5 (0-56,7) 11,6 (4,6-19,2)	8,1±10,6 (0-51,5) 4,74 (1,2-13,2)	0,024

Таблица 4

**Изменение скорости клубочковой фильтрации**

СКФ, M±SD (min-max); Me (Q1-Q3)	Группа I, n=33	Группа II, n=35	p
Исходно	76,0±12,6 (44-101); 75 (67-87)	76,3±16,5 (39-107); 80 (61-87)	0,67
12 ч	73,4±16,1 (48-101); 71 (61-88)	77,7±15,5 (45-103); 79 (66-91)	0,07
24 ч	75,7±13,7 (44-103); 72 (68-87)	73,7±21 (11-112); 74 (62-89)	0,12
48 ч	71,9±14,5 (43-104); 71 (61-80)	75±17,2 (39-101); 76,5 (60,5-89)	0,049
72 ч	74,9±16,6 (46-125); 77,5 (65-81)	81,6±14,4 (53-97); 85 (72,5-94)	0,05
5-е сутки	83,1±13,5 (55-104); 84 (70-93)	80,6±16,1 (54-107); 82,5(67-91,5)	0,68

Статистически значимое снижение СКФ, вычисленной по формуле СКD-Epi (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) в сравнении с исходными значениями выявлено через 48 и 72 ч после выполнения ЧКВ в обеих группах (табл. 4).

Сниженная функция почек по показателям СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> исходно выявлена у 6 пациентов. На 5-е сутки после эндоваскулярного вмешательства увеличилось количество больных, у которых СКФ составляло менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>: в группе I, принимавшей нагрузочные дозы аторвастатина, — у 12 пациентов (34,3%), в группе терапии розувастатином — у 9 пациентов (27,3%).

Показатели уровней мочевины, калия до ЧКВ находились в пределах референсных значений. В обеих группах отмечалось незначительное увеличение концентрации мочевины через 12 ч и уровня калия — через 72 ч после эндоваскулярного лечения (табл. 5).

**Обсуждение**

Полученные данные СКФ по расчетам СКD-Epi и по формуле Кокрофта — Голта наиболее точно соответствуют значениям при развитии КИ ОПП. В данном исследовании

получены статистически значимые изменения СКФ. Для вычисления кроме концентрации креатинина в крови необходимо использование таких значимых показателей, как пол, возраст, вес, рост. Снижение функции почек после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда отмечено через 48 ч с последующим восстановлением на 5-е сутки, что соответствует данным литературы. При расчете по R. Mehran ожидаемое количество пациентов с КИН в нашем исследовании составило 15 больных. Предотвратить развитие КИН удалось у 10 пациентов.

Как известно, розувастатин является полностью синтетическим гиполипидемическим средством со средней дозировкой активного компонента. Аторвастатин относится к статинам III поколения, как и розувастатин, он имеет синтетическое происхождение, однако содержит высокую дозу действующего вещества. За счет плеiotропных свойств статины могут оказывать существенный положительный эффект в снижении КИН. Исходя из полученных результатов нашего исследования, можно предположить, что у розувастатина плеiotропные свойства выражены сильнее, чем у аторвастатина. Статины способствуют ослаблению экспрессии семейства

Таблица 5

## Динамика изменения уровней мочевины, калия, мочевой кислоты

Показатели	Группа I, n=33	Группа II, n=35	p
<b>Мочевина,</b> M±SD (min-max); Me (Q1-Q3)			
Исходно	5,1±1,7 (3,2–10,5); 4,6(4,3–5,6)	4,9±1,4 (2,6–8,4); 4,9 (3,9–5,7)	0,96
12 ч	6,3±2,0(4,1–13,1); 5,9(4,9–6,9)	5,3±1,4(2,9–8,1); 5,2 (4,5–6,5)	0,08
24 ч	5,3±1,8 (2,7–11); 4,95 (4,3–6,2)	4,97±1,2 (3,2–7,9); 4,7 (4–6)	0,73
48 ч	5,6±2,1(2,8–11,2); 5,1(4,3–6,1)**	4,8±1,3 (2,3–7,1); 4,6 (3,7–6,1)	0,25
72 ч	5,3±2,1 (2,4–10,2); 4,7 (4,2–5,9)	4,8±1,5 (2,6–8); 4,5 (3,5–5,7)	0,40
5-е сутки	4,7±1,3(2,7–7,3); 4,85(3,95–5,35)	5,3±1,5 (3–9,7); 5,05 (4,4–6,3)	0,16
<b>Калий,</b> M±SD (min-max); Me (Q1-Q3)			
Исходно	4,46±0,4 (3,6–5,6); 4,4 (4,2–4,6)	4,3±0,32 (3,6–5,4); 4,3 (4,1–4,4)	0,088
72 ч	4,93±0,6(4,5–5,8); 4,7 (4,5–5,35)	4,4±0,26 (4–4,8); 4,4 (4,3–4,7)	0,10
5-е сутки	4,6±0,45(3,5–5,4);4,6(4,3–4,9)	4,3±0,29 (3,8–4,8); 4,3 (4,1–4,5)	0,01

интерлейкинов, обладающих провоспалительной направленностью действия, снижают уровень растворимого протеина, связанного с фактором некроза опухолей. Механизмы, лежащие в основе развития ОПП, связанного с применением рентгеноконтрастного вещества, предстоит еще выяснить, но, вероятнее всего, они включают в себя несколько патогенетических звеньев [16–19].

Предполагают, что КИН возникает в результате синергической комбинации прямого токсического эффекта рентгеноконтрастного средства на канальцевые эпителиальные клетки, нарушения почечной гемодинамики с медуллярной ишемией и преренальных факторов риска. К данным факторам риска относятся: ХБП, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, возраст, артериальная гипертензия, низкий уровень гематокрита, а также не зависящие от пациента предикторы развития ОПП: высокая осмолярность, вязкость и объем контрастных препаратов [10, 13, 16–19]. Оптимальная медикаментозная терапия для предупреждения возникновения КИ ОПП у пациентов с умеренным и высоким риском пока не разработана. Таким образом, несмотря на использование менее нефротоксичных препаратов, а также применение краткосрочных нагрузочных доз статинов, риск возникновения КИ ОПП остается значительным, преимущественно среди пациентов с имеющимся нарушением функции почек.

### Заключение

Частота развития КИ ПП у пациентов с ИБС при плановых ЧКВ на фоне приема нагрузочных доз розувастатина оказалась ниже в сравнении с нагрузочной терапией аторвастатином (3,33 и 12,12% соответственно). В группе аторвастатина снижение СКФ и увеличение уровня креатинина наблюдалось чаще, чем в группе розувастатина. Терапия нагрузочными дозами розувастатина перед эндоваскулярной реваскуляризацией миокарда у исследуемых больных оказалась эффективнее, чем у пациентов, находившихся на лечении аторвастатином. Таких серьезных побочных явлений, как миалгии, повы-

шение печеночных аминотрансфераз, кардиоспецифических ферментов на фоне данной терапии не выявлено. Нарушения функций почек чаще возникали у пациентов пожилого возраста, имевших в анамнезе такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет 2-го типа, ХБП, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность 2 и 3-го ФК. Вопрос о методах сохранения функций почек остается по-прежнему актуальным при эндоваскулярном лечении кардиологических пациентов, относящихся к группе высокого риска по сопутствующей патологии. Назначение высоких нагрузочных доз синтетических статинов является одним из основных способов профилактики развития КИН при высокотехнологических вмешательствах с применением контрастных средств у больных ИБС.

### Литература

1. Guideline update for percutaneous coronary intervention. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 1–121.
2. The World Health Organization the top ten causes of death fact sheet. 2012.
3. Бокерия Л. А., Алекян Б. Г., Саргсян А. З. Эндоваскулярное лечение пациентов с нештатным коронарным руслом. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2013; 6: 19–25.
4. Prasad V., Gandhi D., Stokum C., Miller T., Jindal G. Incidence of contrast material-induced nephropathy after neuroendovascular procedures. *Radiology.* 2014; 273: 853–858.
5. Kim J. H., Yang J. H., Choi S. H., Song Y. B., Hahn J. Y., Choi J. H., Lee S. H., Gwon H. C. Predictors of outcomes of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Cardiol.* 2014; 114: 1830–1835.
6. Mc Cullough P. A. Contrast-induced acute kidney injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1419–1428.
7. Pyxaras S. A., Sinagra G., Mangiacapra F., Perkan A., Di Serafino L., Vitrella G., Rakar S., De Vroey F., Santangelo S., Salvi A., Toth G., Bartunek J., De Bruyne B., Wijns W., Barbato E. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention without acute left ventricular ejection fraction impairment. *Am. J. Cardiol.* 2013; 111: 684–688.

8. Marenzi G., Lauri G., Assanelli E., Campodonico J., De Metrio M., Marana I., Grazi M., Veglia F., Bartorelli A. L. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1780–1785.
9. Brown J. R., Malenka D. J., DeVries J. T., Robb J. F., Jayne J. E., Friedman B. J., Hettleman B. D., Niles N. W., Kaplan A. V., Schoolwerth A. C., Thompson C. A. Transient and persistent renal dysfunction are predictors of survival after percutaneous coronary intervention: insights from the Dartmouth Dynamic Registry. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2008; 72: 347–354.
10. Вершинина Е. О., Репин А. Н. Контраст-индуцированная нефропатия при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. *Сибирский медицинский журнал.* 2016; 31(3): 61–67.
11. Клинические рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда. 2014.
12. Comparison of Usefulness of Simvastatin 20 mg Versus 80 mg in Preventing Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104(4): 514–519.
13. Li Y., Liu Y., Fu L., Mei C., Dai B. Efficacy of short-term high-dose statin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *PLoS One.* 2012; 7(4): 344–350.
14. Tropeano F., Leoncini M., Toso A., Maioli M., Dabizzi L., Biagini D., Villani S., Bellandi F. Impact of Rosuvastatin in Contrast-Induced Acute Kidney Injury in the Elderly: Post Hoc Analysis of the PRATO-ACS Trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2016; 21(2): 159–166.
15. Hyun Goo Lee, Won Ki Kim, Je Young Yeon, Jong Soo Kim, Keon Ha Kim, Pyoung Jeon, Seung Chyul Hong. Contrast-Induced Acute Kidney Injury after Coil Embolization for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Yonsei Med. J.* 2018; 59(1): 107–112.
16. Solomon R., Dauerman H. L. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2010; 122: 2451–2455.
17. Solomon R. J., Natarajan M. K., Doucet S., Sharma S. K., Staniloae C. S., Katholi R. E., Gelormini J. L., Labinaz M., Moreyra A. E.; Investigators of the CARE Study. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation.* 2007; 115: 3189–3196.
18. Marenzi G., Assanelli E., Campodonico J., Lauri G., Marana I., De Metrio M., Moltrasio M., Grazi M., Rubino M., Veglia F., Fabbicocchi F., Bartorelli A. L. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann. Intern. Med. J.* 2009; 150: 170–177.
19. Mehran R., Aymong E. D., Nikolsky E., Lasic Z., Iakovou I., Fahy M., Mintz G. S., Lansky A. J., Moses J. W., Stone G. W., Leon M. B., Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1393–1399.
20. Wijns W., Kolh P., Danchin N., Di Mario C., Falk V., Folliguet T., Garg S., Huber K., James S., Knuuti J., Lopez-Sendon J., Marco J. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2501–2555.
3. Bokeria L. A., Alekyan B. G., Sargsyan A. Z. Endovascular treatment of patients with a non-coronary coronary bed. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2013; 6: 19-25 (In Russ.).
4. Prasad V., Gandhi D., Stokum C., Miller T., Jindal G. Incidence of contrast material-induced nephropathy after neuroendovascular procedures. *Radiology.* 2014; 273: 853–858.
5. Kim J. H., Yang J. H., Choi S. H., Song Y. B., Hahn J. Y., Choi J. H., Lee S. H., Gwon H. C. Predictors of outcomes of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Cardiol.* 2014; 114: 1830–1835.
6. Mc Cullough P. A. Contrast-induced acute kidney injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1419–1428.
7. Pyxaras S. A., Sinagra G., Mangiacapra F., Perkan A., Di Serafino L., Vitrella G., Rakar S., De Vroey F., Santangelo S., Salvi A., Toth G., Bartunek J., De Bruyne B., Wijns W., Barbato E. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention without acute left ventricular ejection fraction impairment. *Am. J. Cardiol.* 2013; 111: 684–688.
8. Marenzi G., Lauri G., Assanelli E., Campodonico J., De Metrio M., Marana I., Grazi M., Veglia F., Bartorelli A. L. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1780–1785.
9. Brown J. R., Malenka D. J., DeVries J. T., Robb J. F., Jayne J. E., Friedman B. J., Hettleman B. D., Niles N. W., Kaplan A. V., Schoolwerth A. C., Thompson C. A. Transient and persistent renal dysfunction are predictors of survival after percutaneous coronary intervention: insights from the Dartmouth Dynamic Registry. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2008; 72: 347–354.
10. Vershinina E. O., Repin A. N. Contrast-induced nephropathy in planned endovascular interventions on the coronary arteries. *Siberian Medical Journal.* 2016; 31(3): 61–67 (In Russ.).
11. Clinical recommendations of ESC / EACTS on myocardial revascularization. 2014 (In Russ.).
12. Comparison of Usefulness of Simvastatin 20 mg Versus 80 mg in Preventing Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104(4): 514–519.
13. Li Y., Liu Y., Fu L., Mei C., Dai B. Efficacy of short-term high-dose statin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *PLoS One.* 2012; 7(4): 344–350.
14. Tropeano F., Leoncini M., Toso A., Maioli M., Dabizzi L., Biagini D., Villani S., Bellandi F. Impact of Rosuvastatin in Contrast-Induced Acute Kidney Injury in the Elderly: Post Hoc Analysis of the PRATO-ACS Trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2016; 21(2): 159–166.
15. Hyun Goo Lee, Won Ki Kim, Je Young Yeon, Jong Soo Kim, Keon Ha Kim, Pyoung Jeon, Seung Chyul Hong. Contrast-Induced Acute Kidney Injury after Coil Embolization for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Yonsei Med. J.* 2018; 59(1): 107–112.
16. Solomon R., Dauerman H. L. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2010; 122: 2451–2455.
17. Solomon R. J., Natarajan M. K., Doucet S., Sharma S. K., Staniloae C. S., Katholi R. E., Gelormini J. L., Labinaz M., Moreyra A. E.; Investigators of the CARE Study. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation.* 2007; 115: 3189–3196.
18. Marenzi G., Assanelli E., Campodonico J., Lauri G., Marana I., De Metrio M., Moltrasio M., Grazi M., Rubino M., Veglia F., Fabbicocchi F., Bartorelli A. L. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann. Intern. Med. J.* 2009; 150: 170–177.
19. Mehran R., Aymong E. D., Nikolsky E., Lasic Z., Iakovou I., Fahy M., Mintz G. S., Lansky A. J., Moses J. W., Stone G. W., Leon M. B., Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1393–1399.

## References

1. Guideline update for percutaneous coronary intervention. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 1–121.
2. The World Health Organization the top ten causes of death fact sheet. 2012.



opment and initial validation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1393–1399.

20. Wijns W., Kolh P., Danchin N., Di Mario C., Falk V., Folliguet T., Garg S., Huber K., James S., Knuuti J., Lopez-Sendon J., Marco J. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2501–2555.

*Поступила 13.08.2018*

*Received August 13.2018*

### Сведения об авторах

**Шалаева Ольга Евгеньевна\***, лаборант-исследователь отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: olga\_c28@mail.ru.

**Вершинина Елена Олеговна**, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: olive@cardio-tomsk.ru.

**Репин Алексей Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: ran@cardio-tomsk.ru.

### Information about the authors

**Olga E. Shalaeva\***, Research Laboratory Assistant, Department of Ambulatory Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: olga\_c28@mail.ru.

**Elena O. Vershinina**, Cand. Sci. (Med.), Research Fellow, Department of Ambulatory Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: olive@cardio-tomsk.ru.

**Alexey N. Repin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ambulatory Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: ran@cardio-tomsk.ru.

## ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИЗРЕГУЛЯЦИЯ В МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

С. И. Ксенева<sup>1\*</sup>, Е. В. Бородулина<sup>1</sup>, О. Ю. Трифонова<sup>1</sup>, В. В. Удут<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634028, Российская Федерация, Томск, ул. Нахимова, 1а

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634028, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36

Концепция метаболического синдрома как группы факторов риска сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний претерпела за последние годы ряд эволюционных изменений. Введение в патогенез метаболического синдрома вегетативной дисфункции открывает возможность для включения в кластер метаболического синдрома целого ряда нозологий, оказывает взаимовлияние на течение и клинические проявления патологий, входящих в метаболический синдром. Для подтверждения этого проведено одномоментное поперечное исследование, в рамках которого обследована сплошная выборка из 158 пациентов с метаболическим синдромом. Выявлено, что на фоне метаболического синдрома частота встречаемости кардиальной автономной нейропатии достигает 37,5%. Показан ряд особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с метаболическим синдромом — в структуре жалоб преобладает регургитация, при фиброгастроэзофагоскопии в 38% выявляется эндоскопически негативная форма болезни, а по данным суточной рН-метрии, при высоком показателе DeMeester, в положении лежа более 25% времени имеет место щелочной рефлюкс. У мужчин молодого возраста с метаболическим синдромом выявлена высокая частота встречаемости увеличения размеров и объема предстательной железы, количество баллов по опроснику IPSS, соответствующее начальным проявлениям гиперпластических заболеваний предстательной железы на фоне инсулинорезистентности и нормального уровня андрогенов. Показано, что дисфункция вегетативной нервной системы (наравне с инсулинорезистентностью) является основным связующим звеном в развитии метаболического синдрома. Это дает основание к включению обозначенных состояний — кардиальной автономной нейропатии, симптомов нижних мочевых путей и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в кластер метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, кардиальная автономная нейропатия, симптомы нижних мочевых путей, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Для цитирования:** Ксенева С. И., Бородулина Е. В., Трифонова О. Ю., Удут В. В. Вегетативная дизрегуляция в механизмах формирования проявлений метаболического синдрома. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 111–124. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-119-124>

## DYSREGULATION OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN THE MECHANISMS OF METABOLIC SYNDROME DEVELOPMENT

S. I. Kseneva<sup>1\*</sup>, E. V. Borodulina<sup>1</sup>, O. Yu. Trifonova<sup>1</sup>, V. V. Udut<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E. D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 1A, Nakhimova str., Tomsk, 634028, Russian Federation

<sup>2</sup> National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation 36, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

The concept of metabolic syndrome as a cluster of risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular diseases has undergone a number of evolutionary transformations over the past years. Incorporation of autonomic nervous system dysfunction into the pathogenesis of metabolic syndrome opens an opportunity for inclusion of a number of clinical entities in the cluster of metabolic syndrome as they mutually affect the course and clinical manifestations of pathologies involved in metabolic syndrome. To confirm this notion, a cross-sectional transverse study of a continuous sample of 158 patients with metabolic syndrome was performed. The study showed that, in the presence of metabolic syndrome, the incidence of cardiac autonomic neuropathy reaches 37.5%. A number of features of gastroesophageal reflux disease in patients with metabolic syndrome were found in the structure of complaints where regurgitation predominated. Fibrogastrroduodenoscopy demonstrated endoscopically negative form of the disease in 38%, and, according to high DeMeester index by daily pH-metry, the alkaline reflux was present in patients in lying position over 25% of time. Young men with metabolic syndrome had high incidence of prostatic enlargement (increased prostate size and volume) as well as high incidence of the IPSS questionnaire

score corresponding to the initial manifestations of prostatic hyperplasia in the presence of insulin resistance and normal androgen levels. The study showed that dysfunction of the autonomic nervous system (along with insulin resistance) was the main converging point in the development of metabolic syndrome. This suggests that cardiac autonomic neuropathy, lower urinary tract symptoms, and gastroesophageal reflux disease may be included in the metabolic syndrome cluster.

**Keywords:** metabolic syndrome, cardiac autonomic neuropathy, lower urinary tract symptoms, gastroesophageal reflux disease

**Conflict of interest:** the authors state do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Kseneva S. I., Borodulina E. V., Trifonova O. Yu., Udut V. V. Dysregulation of the Autonomic Nervous System in the Mechanisms of Metabolic Syndrome Development. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 111–124. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-119-124>

## Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой группу модифицируемых и влияющих друг на друга факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа [1]. Такое определение МС, учитывая, что оно не включает многие факторы, определяющие абсолютный риск ССЗ (возраст, пол, курение), предполагает детальное понимание этиологии и патогенеза МС, так как в противном случае нельзя вести речь о возможности коррекции и тем более о превенции сердечно-сосудистых осложнений. Тем не менее патогенез МС остается предметом интенсивных обсуждений, в большинстве научных работ он сводится к инсулинорезистентности (ИР) как к общему патогенетическому механизму промоции, формирования основных компонентов МС [2, 3].

Следует подчеркнуть, что предрасположенность к ИР — это исторически установленный механизм адаптации человеческого тела к изменяющимся внешним условиям для поддержания энергетического баланса и нормального функционирования всех органов и систем. Однако при нынешнем гиподинамическом образе жизни и хроническом переизбытке жиров, а также при наличии других неблагоприятных факторов, этот механизм становится патологическим и приводит к развитию артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и СД 2-го типа [4]. Именно этих нозологий зачастую касаются существующие схемы патогенеза МС. При этом достаточно логичную патогенетическую цепочку можно выстроить в плане развития атеросклероза и СД 2-го типа. Но если вести речь о формировании АГ, то механизмы, благодаря которым ИР приводит к ее развитию, полностью не раскрыты. Предполагается, что инсулин действует на мембранные каналы клеток, регулирующие поступление натрия и кальция внутрь клетки [5]. При ИР инсулин не способен уменьшать приток кальция в клетки, что, вероятно, играет роль в развитии АГ. Кроме того, считается, что гиперинсулинемия приводит к развитию вегетативной дисфункции, а именно повышению активности симпатической нервной системы (СНС), реализующейся главным образом через центральные звенья симпатической регуляции кровообращения — угнетение активности  $\alpha_2$ -адренорецепторов и  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов [6]. В настоящее время существуют убедительные доказательства непосредственной связи активности СНС с избыточной массой тела, в частности, за счет ауто-, пара- и эндо-

кринных функций жировой ткани — секреции лептина, резистина, адипсина, адипонектина, свободных жирных кислот, ФНО- $\alpha$ , инсулиноподобного фактора роста, ингибитора активатора плазминогена, ангиотензиногена, интерлейкинов, простагландинов, эстрогенов [7].

В клинической практике МС — своеобразная пространственно-временная модель полиморбидности, комплекс ССЗ и метаболических нарушений, патогенетически взаимосвязанных через ИР или липотоксичность. Например, к МС можно отнести синдром поликистозных яичников, формирующийся, когда гиперсекреция инсулина стимулирует выработку андрогенов тека-клетками яичников, андрогены нарушают нормальное развитие фолликулов, приводя к множественной атрезии [8]; или неалкогольную жировую болезнь печени, развивающуюся вследствие накопления избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах [9]. Таким образом, сама концепция МС как кластера факторов риска СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний претерпела за истекшие годы ряд эволюционных преобразований, а введение в патогенез МС вегетативной дисфункции как фактора его прогрессии открывает возможность для включения в кластер МС целого ряда нозологий, которые по принципу суперпозиции оказывают взаимовлияние на течение и клинические проявления патологий, входящих в МС.

## Материал и методы

На базе клиники Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга проведено одномоментное поперечное исследование, в рамках которого обследована сплошная выборка из 158 пациентов с МС, верифицированным согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (2009) по наличию не менее трех из пяти перечисленных критериев:

- абдоминальное ожирение (для европеоидов — более 94 см у мужчин и 80 см у женщин);
- триглицериды более 1,7 ммоль/л или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии;
- снижение ЛПВП (у мужчин <1,0 ммоль/л) или медикаментозная терапия дислипидемии;
- повышенный уровень артериального давления (АД) более 130/85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии пациентом с АГ в анамнезе;
- повышенный уровень гликемии натощак или прием сахароснижающей терапии.

Пациенты в возрасте от 27 до 60 лет (средний возраст  $49,67 \pm 0,81$  года, среди них 61 мужчина и 97 женщин) подписали форму информированного согласия на обследование, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Обследование пациентов включало анализ жалоб, анамнеза и клинического осмотра. При физикальном обследовании рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (кг)/рост ( $\text{м}^2$ ). Уровень АД изучали согласно международным рекомендациям путем суточного мониторирования АД (СМАД) с помощью системы Meditech ABPM-04 (Венгрия). Общепринятыми лабораторными методами исследования проводился биохимический анализ крови. Всем пациентам мужского пола проводилось урологическое обследование — тестирование по опроснику IPSS и определение гормонального статуса. Для количественной оценки расстройств мочеиспускания и качества жизни использовали опросник IPSS-QOI (International Prostate Symptom Score — Quality of life), рекомендованный 4-й Международной консультацией по доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, ультразвуковую диагностику мочевого пузыря (с определением наличия и количества остаточной мочи), почек и органов брюшной полости проводили на ультразвуковом сканере ClearVue 550 (США). Гормональный статус пациентов — уровень инсулина, тестостерона, дегидротестостерона определялся методом ИФА на анализаторе Lisa Scan EM (ERBA, Чехия). ИР диагностировали по расчетному индексу НОМА-R, где  $\text{НОМА-R} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$ . Значение больше 2,27 считали показателем ИР.

Пациентам проводилась диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в соответствии с международными рекомендациями по наличию характерных симптомов (изжога и регургитация) или на основании результатов исследований, демонстрирующих наличие рефлюкса содержимого желудка (рН-метрия) или его повреждающего влияния (эндоскопия) [10].

Всем пациентам проводили анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) с помощью аппаратно-программного комплекса «Поли-спектр» (ООО «Нейро-Софт», Россия). Регистрацию и интерпретацию результатов ВРС проводили в соответствии со стандартами измерения, физиологической интерпретации и клинического использования ВРС, разработанными рабочей группой Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества по электростимуляции и электрофизиологии [11]. Определяли общую мощность спектра (TP), ее высоко- (HF), низкочастотные (LF) и очень низкочастотные (VLF) компоненты. Выделение трех частотных диапазонов обусловлено различием их формирования: диапазон очень низких частот отражает функциональное состояние надсегментарных структур; диапазон низких частот — симпатическую и диапазон высоких частот — парасимпатическую нервную систему на сегмен-

тарном уровне. Оценку показателей проводили с учетом абсолютных и относительных (%VLF, %LF, %HF) значений мощности спектра каждого частотного диапазона в исходном состоянии и направленности их реагирования в ответ на активную ортостатическую пробу. Рассчитывали отношение  $\%LF_{\text{ортопроба}}/\%LF_{\text{фон}}$  и  $\%VLF_{\text{ортопроба}}/\%VLF_{\text{фон}}$ . Соотношение  $\%LF_{\text{ортопроба}}/\%LF_{\text{фон}}$  менее 1,0 в сочетании с коэффициентом  $\%VLF_{\text{ортопроба}}/\%VLF_{\text{фон}}$  более 1,0 свидетельствовало о формировании кардиальной автономной нейропатии (КАН) [12].

Для обработки результатов использовали методы вариационной статистики с использованием компьютерной программы Statistica. Статистический анализ результатов работы предварялся проверкой соответствия вида распределения непрерывных переменных закону нормального распределения (с помощью графического представления выборок на фоне кривой Гаусса, а также критерия Колмогорова — Смирнова). Количественные показатели выражали в виде среднего  $\pm$  стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Для всех статистических тестов различия были значимыми при  $p < 0,05$ . Для атрибутивных и порядковых признаков внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, ранговым тестом Уилкоксона — Манна — Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали метод углового преобразования Фишера.

Работа выполнена в рамках научного проекта № 8.1.21.2018.

## Результаты и обсуждение

Основу для анализа составили результаты обследования 158 пациентов с МС в возрасте от 27 до 60 лет (средний возраст  $49,67 \pm 0,81$  года, среди них 61 мужчина и 97 женщин). У всех обследуемых пациентов с МС диагностирована гипертоническая болезнь 1–2-й степени, а объем талии превышал 94 см у мужчин и 80 см у женщин. В отношении третьего критерия: у 41% пациентов с МС выявлена дислиппротеидемия, а у 34% — нарушение толерантности к углеводам, сочетание названных симптомов в различных комбинациях встречалось у 25% пациентов.

Выявлено, что с нарастанием массы тела отмечается тенденция к увеличению фоновой активности симпатических влияний на сердечный ритм в покое при уменьшении вклада надсегментарных структур (табл. 1). В ответ на ортостатическую пробу у пациентов с МС выявлено незначимое, но отчетливо прослеживаемое снижение вклада симпатических влияний при увеличении вклада надсегментарных структур в регуляцию сердечной работы. Выраженность этих изменений возрастает при увеличении ИМТ. Прирост вклада надсегментарных структур в ВРС, обеспечивающих автоматизм сердечного ритма, свидетельствует о возрастающем влиянии нейрогуморального звена, отсутствие же реагирования СНС в ответ на ортопробу при исходной гиперсимпатикотонии указывает, что нарастание метаболических изменений приводит к снижению чувствительности барорефлекса



Таблица 1

**Показатели ВРС в покое и при проведении ортостатической пробы у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от ИМТ (M±m)**

ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	%VLF (в покое)	%LF (в покое)	%HF (в покое)	%VLF (ортостатическая проба)	%LF (ортостатическая проба)	%HF (ортостатическая проба)	VLФортостатическая проба/ %VLFфон	%LFортостатическая проба/ %LFфон
25–30	55,10±2,65	20,55±1,93	18,39±2,22	53,38±3,41	28,13±2,63	14,46±1,23	1,01±0,06	1,23±0,12
30–35	56,02±3,05	23,68±2,06	20,34±2,56	55,19±3,44	26,48±3,07	12,29±0,87	1,16±0,19	1,09±0,12
35–40	54,23±4,50	25,92±2,84	19,69±4,09	61,43±5,09	25,64±3,14	11,50±4,42	1,29±0,13	1,07±0,14
>40	54,00±10,28	26,33±5,67	21,67±8,93	66,50±6,96	24,50±4,60	11,00±4,65	1,35±0,28	0,87±0,48

и истощению резервов для адекватной реакции со стороны вегетативного обеспечения функции.

Такое изменение вегетативного обеспечения функций — преобладание центрального контура регуляции сердечного ритма над сегментарным при физической нагрузке на фоне гиперсимпатикотонии в покое — приводит к ряду клинических проявлений. Безусловно, существует четкая взаимосвязь между гиперсимпатикотонией и АД; одним из ведущих механизмов повышения АД в данной ситуации считается активация почечных симпатических нервов и *ренин-ангиотензин-альдостероновой* системы. Для АД на фоне описанных вегетативных изменений характерен ряд особенностей суточного профиля АД, которые мы подтвердили в своем исследовании (табл. 2) — лабильное течение АД с большими перепадами АД в течение суток и снижением коэффициента средних значений АД<sub>день/ночь</sub>, что является важным и независимым фактором высокого риска сердечно-сосудистых событий.

Однако более значимым кардиососудистым проявлением вегетативной дисфункции в связи с манифестацией широкой полинейропатии при МС является формирование КАН. В литературе КАН не описывается как компонент МС, но многие исследователи считают ее подводным камнем в диагностике и лечении сердечно-сосудистой патологии у пациентов с МС: у данной когорты пациентов до самых последних стадий заболевания может отсутствовать болевой синдром и, к сожалению, характерные жалобы появляются нередко уже в предын-

Таблица 2

**Показатели суточного мониторинга АД у пациентов с МС**

Показатели	Значение (M±m)
Усредненные значения систолического АД за сутки, мм рт. ст.	142,92±2,89
Усредненные значения диастолического АД за сутки, мм рт. ст.	92,38±2,18
Индекс времени систолического АД за сутки, %	36,85±7,64
Индекс времени диастолического АД за сутки, %	45,38±7,56
Вариабельность систолического АД за сутки, мм рт. ст.	12,46±0,69
Вариабельность диастолического АД за сутки, мм рт. ст.	11,00±0,58
Суточный индекс систолического АД, %	10,85±0,98
Суточный индекс диастолического АД, %	9,77±1,57

фарктном состоянии. При тестировании пациентов с МС, КАН выявляется у 37,5% пациентов, при этом считается, что она на 50% ухудшает прогноз в отношении продолжительности жизни больных.

Часто встречающейся при МС патологией является ГЭРБ. Известно, что ожирение даже при отсутствии диафрагмальных грыж способствует увеличению частоты и продолжительности спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера (НПС), как основного патогенетического фактора ГЭРБ [13]. Такое нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка и снижение тонуса НПС при отсутствии органических причин может быть объяснено дизрегуляцией вегетативной нервной системы.

Выявлено, что для течения ГЭРБ на фоне МС характерен ряд особенностей. Считается, что основным (в 80% случаев) и нередко единственным симптомом ГЭРБ является изжога. Однако на этапе анализа жалоб стало очевидно, что ГЭРБ при ИМТ отличается атипичным течением. Более чем у половины пациентов (56,3%) ведущей жалобой была регургитация, тогда как лишь 40,6% отмечали наличие изжоги. При эндоскопическом исследовании атипичность течения ГЭРБ на фоне ИМТ стала еще более явной — у 38% пациентов выявлялась эндоскопически негативная форма заболевания, когда клиническая симптоматика и морфологические изменения на клеточном уровне не сопровождаются наличием эзофагита.

При анализе pH-грамм в пищеводе использовали показатели DeMeester. В исследовании рекомендованные показатели были дополнены оценкой идентичных параметров для pH более 7.

В процессе проведения суточной pH-метрии пациентам с МС и ГЭРБ, в том числе с ее эрозивными вариантами, было выявлено, что у ряда пациентов не отмечается патологических по количеству и длительности рефлюксов с pH<4. В некоторых случаях возникновение симптома изжоги не совпадало с регистрируемыми кислыми забросами. При этом оказался высоким процент времени лежачего с pH>7 — 25,22±5,48%, что свидетельствует о значимом вкладе щелочных рефлюксов в формирование ГЭРБ у данной группы пациентов.

Другим проявлением вегетативного дисбаланса, влияющим на качество жизни мужчин, являются симптомы нижних мочевых путей (СНМП).

При тестировании по опроснику IPSS у 90% мужчин, включенных в исследование, суммарное количество баллов было от 1 до 9. Такое количество баллов по IPSS может

явиться индикатором гормонально-метаболического нездоровья пациента, учитывая, что одним из ведущих механизмов патогенетического единства МС и СНМП является ИР/гиперинсулинемия [14]. Другим механизмом может выступать андрогенный дефицит, проявлениями которого являются возникновение и прогрессирование ожирения и ИР. Однако в проведенном исследовании у пациентов с МС не было выявлено снижения уровня андрогенов: как тестостерона, так и дегидротестостерона (табл. 3).

Более того, у 16,7% пациентов с МС отмечался уровень тестостерона, превышающий референтные значения. Следует отметить, что зависимостей уровней тестостерона или дегидротестостерона и концентраций инсулина, глюкозы и индекса ИР выявлено не было. Вероятно, причина нарушений в урологической сфере у мужчин с МС может свидетельствовать о потере висцеросенсорной иннервации мочевого пузыря и являться отражением глобальной вегетативной дисфункции.

### Заключение

Таким образом, вегетативная дисфункция при МС детерминирует лабильное течение АГ, лежит в основе формирования КАН и клинических проявлений СНМП и ГЭРБ, что дает основание к включению обозначенных патологических состояний в кластер МС. Это диктует необходимость рассматривать патогенез МС с точки зрения инициации-промоции-прогрессии, как представлено на рисунке 1.

Мы предлагаем рассматривать МС не как кластер факторов риска развития ССЗ и СД 2-го типа, а как конгломерат нозологий, объединенных единым патогенезом. Это подводит к необходимости рассмотрения КАН, ГЭРБ,

Таблица 3

### Данные гормонального статуса у пациентов мужского пола с метаболическим синдромом

Показатели	Значение (M±m)
Общий тестостерон, нг/дл	6,75±0,42
Дегидротестостерон, пг/мл	504,02±16,38
Инсулин, мкЕд/мл	8,24±0,98
Индекс НОМА-R	2,50±0,33

СНМП как компонентов МС, а не как ассоциированных с ним состояний. В таком случае важна разработка единых диагностических критериев и включение диагноза «метаболический синдром» в список медицинских стандартов. С точки зрения доказательной медицины желательна целенаправленное проведение многоцентровых исследований для разработки многофакторного метода лечения с совместным применением препаратов различной фармакологической направленности для оптимизации достижения необходимого терапевтического эффекта.

### Литература

1. Grundy S. M. Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2595–2600.
2. Lorenzo C., Williams K., Hunt K. J., Haffner S. M. The National Cholesterol Education Program — Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30(1): 8–13.
3. Reaven G. M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 6(83): 1237–1247.
4. Standi E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. *Eur. Heart J.* 2005; 7: 10–13.

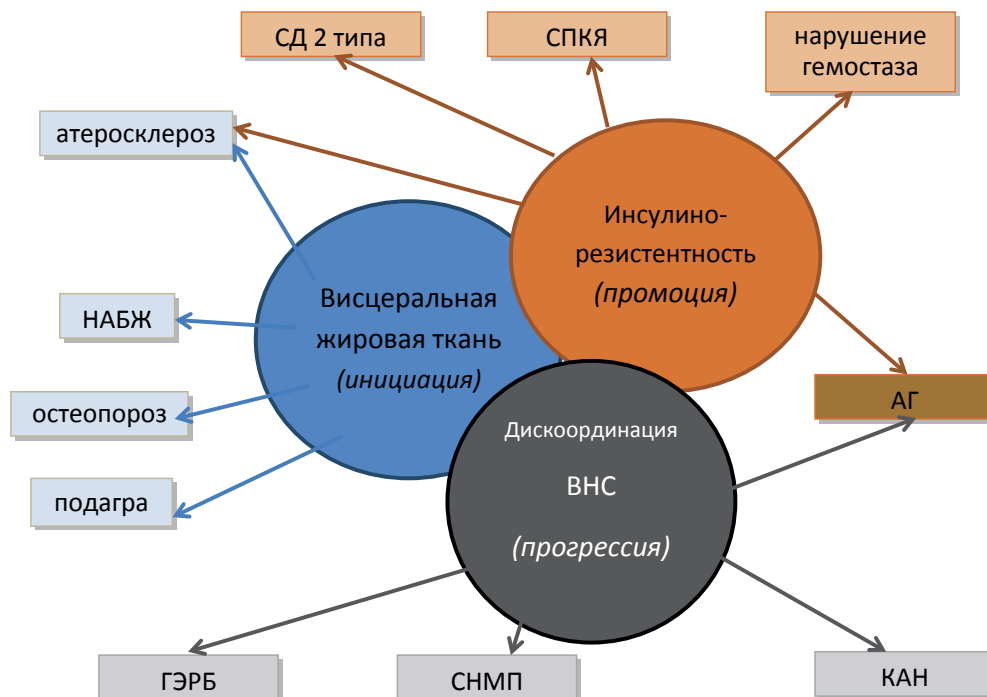


Рис. 1. Схема патогенеза нозологических проявлений метаболического синдрома

5. Пашенцева А. В., Вербовой А. Ф., Шаронова Л. А. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике. *Ожирение и метаболизм*. 2017; 14(2): 9–17.
6. McCary M. Elevated sympathetic activity may promote insulin resistance syndrome by activating alpha1-adrenergic receptors on adipocytes. *Med. Hypothes*. 2004; 62(5): 830–838.
7. Di Bona G. F. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2002; 11: 197–200.
8. Katsiki N., Georgiadou E., Hatzitolios A. I. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Drugs*. 2009; 69(11): 1417–1431.
9. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews*. 2010; 11(6): 430–445.
10. Vakil N., van Zanten S., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol*. 2006; 101: 1900–1920.
11. Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996; 93: 1043–1065.
12. Kseneva S. I., Borodulina E. V., Trifonova O. Y., Udut V. V. Cardiac Autonomic Drive during Arterial Hypertension and Metabolic Disturbances. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 161(2): 237–240.
13. Bray G. Drag treatment of the overweight patient. *World J. Gastroenterol*. 2007; 132(6): 2239–2252.
14. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *Br. J. Urol. International*. 2006; 97(2): 23–28.

## References

1. Grundy S. M. Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004; 89: 2595–2600.
2. Lorenzo C., Williams K., Hunt K. J., Haffner S. M. The National Cholesterol Education Program — Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(1): 8–13.
3. Reaven G. M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am. J. Clin. Nutr*. 2006; 6(83): 1237–1247.
4. Standi E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. *Eur. Heart J*. 2005; 7: 10–13.
5. Pashenceva A. V., Verbovoy A. F., Sharonova L. A. Insulin resistance in the therapeutic clinic. *Ozbirenje i metabolizm*. 2017; 14(2): 9–17 (In Russ).
6. McCary M. Elevated sympathetic activity may promote insulin resistance syndrome by activating alpha1-adrenergic receptors on adipocytes. *Med. Hypothes*. 2004; 62(5): 830–838.
7. Di Bona G. F. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2002; 11: 197–200.
8. Katsiki N., Georgiadou E., Hatzitolios A. I. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Drugs*. 2009; 69(11): 1417–1431.
9. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews*. 2010; 11(6): 430–445.
10. Vakil N., van Zanten S., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol*. 2006; 101: 1900–1920.
11. Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996; 93: 1043–1065.
12. Kseneva S. I., Borodulina E. V., Trifonova O. Y., Udut V. V. Cardiac Autonomic Drive during Arterial Hypertension and Metabolic Disturbances. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 161(2): 237–240.

13. Bray G. Drag treatment of the overweight patient. *World J. Gastroenterol*. 2007; 132(6): 2239–2252.
14. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *Br. J. Urol. International*. 2006; 97(2): 23–28.

Поступила 05.09.2018  
Received September 05.2018

## Сведения об авторах

**Кseneva Светлана Игоревна\***, канд. мед. наук, научный сотрудник, врач-терапевт, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: viksbest@mail.ru.

**Бородулина Елена Валентиновна**, д-р мед. наук, профессор, главный врач клиники, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии.  
E-mail: elena.borodulina@pharmso.ru.

**Трифонова Ольга Юрьевна**, д-р мед. наук, врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: trifonova61@mail.ru.

**Удут Владимир Васильевич**, член-корреспондент РАН, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заместитель директора по научной и лечебной работе, старший научный сотрудник лаборатории моделирования физических процессов биологии в медицине, Национальный исследовательский Томский государственный университет.  
E-mail: udutv@mail.ru.

## Information about the authors

**Svetlana I. Kseneva\***, Cand. Sci. (Med.), Research Associate and Internist Physician, Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine n. a. E. D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.  
E-mail: viksbest@mail.ru.

**Elena V. Borodulina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician of the Clinic, Leading Researcher, Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine n. a. E. D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.  
E-mail: elena.borodulina@pharmso.ru.

**Olga Y. Trifonova**, Dr. Sci. (Med.), Cardiologist, Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine n. a. E. D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.  
E-mail: trifonova61@mail.ru.

**Vladimir V. Udut**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Modeling Physical Processes of Biology in Medicine, Deputy Director for Scientific and Clinical Work of the Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine n. a. E. D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; National Research Tomsk State University.  
E-mail: udutv@mail.ru.

## ВЛИЯНИЕ КОПИНГА НА МИКРОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АДДИКТИВНЫХ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У СТУДЕНТОВ

И. В. Воеводин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский центр Российской академии наук, 634014, Российская Федерация, Томск, ул. Алеутская, 4

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36

На процесс формирования аддиктивных и тревожно-депрессивных состояний у студентов влияют микросоциальные факторы, связанные с родительской семьей, референтной группой и учебным коллективом. Студенты-носители каждого из микросоциальных факторов риска характеризуются специфическими мотивировками потребления психоактивных веществ и специфическим неадаптивным «реализующим» копингом, связанным в первую очередь с модулями социальной поддержки (26,1% случаев) и прогноза развития стрессовой ситуации (21,7%). При этом воздействие микросоциальных факторов риска может быть ослаблено адаптивным «модерирующим» копингом, проявляющимся в модулях отвлечения от стрессовой ситуации (20,6% случаев) и эмоционального отреагирования на ситуацию (15,7%). Также и в «реализующем», и в «модерирующем» копинге имеет значение модуль рациональной оценки стрессовой ситуации (17,4% случаев для реализующего копинга и 14,7% — для модерирующего).

**Ключевые слова:** студенты, аддиктивное поведение, тревога, депрессия, факторы риска, мотивы потребления ПАВ, копинг

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Для цитирования:** Воеводин И. В. Влияние копинга на микросоциальные факторы риска развития аддиктивных и тревожно-депрессивных расстройств у студентов. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 125–130. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-125-130>

## IMPACT OF COPING ON MICROSOCIAL RISK FACTORS FOR ADDICTIVE AND MIXED ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS IN STUDENTS

I. V. Voevodin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 4, Aleutskaya str., Tomsk, 634014, Russian Federation

<sup>2</sup> National Research Tomsk State University, 36, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

The microsocial factors associated with parent family, reference group, and groupmates affect the development of addictive and mixed anxiety-depressive disorders in students. Students, carriers of each of microsocial risk factors, were characterized by specific motives for psychoactive substance use and specific non-adaptive realizing coping associated with social support modules (26.1%) and prognosis of the stress situation development (21.7%). At the same time, the impact of microsocial risk factors might be weakened by adaptive moderating coping, which manifested in the modules of distraction from the stressful situation (20.6% of cases) and the emotional response to the situation (15.7%). Also, in the realizing and moderating copings, the module of rational assessment of a stressful situation (17.4% of cases for realizing coping and 14.7% for moderating coping) was of value.

**Keywords:** students, addictive behaviour, anxiety, depression, risk factors, substance use motives, coping

**Conflict of interest:** the author states that there is no conflict of interest

**Financial disclosure:** the author has no financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Voevodin I. V. Impact of Coping on Microsocial Risk Factors for Addictive and Mixed Anxiety-Depressive Disorders in Students. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 125–130. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-125-130>



## Введение

В настоящее время снижается исследовательский интерес к микросоциальным факторам риска формирования поведенческих и невротических расстройств по сравнению с факторами индивидуально-психологическими и медико-биологическими [1]. Вместе с тем микросоциальные факторы играют свою роль в этиопатогенезе тревожных, депрессивных и аддиктивных расстройств. К числу таких факторов можно отнести негармоничные условия воспитания [2], влияние компании сверстников [3], нарушение адаптации в учебном заведении [4]. В исследованиях О. А. Ахметовой, Е. Р. Слободской и соавт. (2006, 2007) установлено, что данные факторы оказывают достоверное и независимое влияние, но величина их вклада сравнительно мала (в большей степени объясняют формирование аддиктивных поведенческих расстройств, в меньшей — невротических, эмоциональных) [5, 6]. Авторами уделяется внимание факторам деформированной семьи (с наличием неродного родителя, чаще отчима), жесткости условий воспитания, материального уровня семьи, семейных взаимоотношений. С повышением возраста от детско-подросткового к юношескому возрастает роль компании сверстников [3, 5], а также учебного коллектива [4]. Неблагоприятные микросоциальные условия влияют на мотивы употребления психоактивных веществ, прежде всего увеличивая значимость атарактической мотивации [7, 8], которая, в свою очередь, затрудняет проведение вмешательств, выступая как один из барьеров обращения за медико-психологической помощью [9]. Как аддиктивные, так и тревожно-депрессивные расстройства, а особенно в коморбидном сочетании друг с другом, характеризуются малоадаптивным копинг-репертуаром [10]; зарубежные авторы при этом наибольшее внимание уделяют склонности к изоляции в стрессовых ситуациях, низкому уровню восприятия социальной, в том числе семейной, поддержки [11]. Таким образом, исследовательский интерес представляют: конкретизация представлений о микросоциальных факторах риска аддиктивного поведения, тревоги и депрессии у студентов; изучение механизмов реализации факторов риска (связанных с мотивациями потребления и копингом) в возникновении симптоматики; изучение роли копинга в случаях не реализованных в симптоматику факторов риска.

Исходя из этого, задачами исследования явились:

- изучение влияния микросоциальных факторов на формирование аддиктивных и тревожно-депрессивных состояний,
- выявление мотивов потребления психоактивных веществ (ПАВ) при действии различных факторов риска,
- анализ копинг-стиля носителей факторов риска («реализующего» копинга) в сравнении с копингом при отсутствии факторов,
- анализ копинг-стиля лиц, находящихся под воздействием факторов риска, но не обнаруживающих аддиктивного поведения и/или тревожно-депрессивной симптоматики (обозначенного нами как «модерирующий»

копинг), в сравнении с копингом носителей фактора и симптоматикой.

## Материал и методы

Для решения задач исследования методом анонимного анкетирования обследована случайная выборка из 578 студентов вузов в возрасте от 17 до 25 лет (средний возраст на момент обследования  $18,6 \pm 1,6$  лет), из них юношей 185 (32,0%), девушек 393 (68,0%), что сопоставимо с результатами сплошного анкетирования студентов Томской области (2015). В анкету были включены данные об основных микросоциальных характеристиках, вовлеченности в употребление табака, алкоголя и наркотиков, мотивировках их употребления. Тревожная и депрессивная симптоматика оценивалась по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Проблема измерения совладающего поведения, как отмечает А. А. Луговская (2017), несмотря на многообразие методик в данной области, остается неоднозначной [12]. В связи с этим нами была использована авторская интерпретация опросника E. Heim [13], позволяющая оценивать адаптивные/неадаптивные стратегии (векторы) в 9 модулях когнитивного, эмоционального и поведенческого стресс-реагирования.

Анализ результатов проводился в программе Statistica 10, с использованием методов описательной статистики и сравнительного анализа по критерию Фишера, при множественных сравнениях — с поправкой Бонферрони, непараметрических статистических методов — *U*-критерия Манна — Уитни и *H*-критерия Краскела — Уоллеса.

## Результаты

Факторы риска были выделены по результатам сравнительного анализа распространенности курения, злоупотребления алкоголем, опыта употребления наркотиков, субклинически и клинически выраженной тревоги и депрессии в группах студентов с наличием и отсутствием фактора (табл.).

Анализ результатов исследования позволяет выделить ряд микросоциальных факторов, влияющих на процесс формирования аддиктивных и тревожно-депрессивных состояний у студентов. Для каждого из выделенных факторов характерна специфика мотивировок потребления ПАВ и особенности копинг-стиля.

Как наиболее значимый проявил себя фактор *низкой академической успеваемости* (повышен риск вовлеченности в употребление табака и алкоголя при  $p < 0,0001$ , вовлеченности в употребление наркотиков, формирования депрессии при  $p = 0,0001$  по сравнению со студентами с высокой и средней успеваемостью). В качестве источника удовольствия студенты с низкой успеваемостью относительно чаще используют алкоголь. Более вероятным средством аддиктивного отвлечения, ухода от проблем, нормализации настроения также является алкоголь, при этом нехарактерно анксиолитическое использование табака. Воздействие микросоциума, ближайшего окружения высоко значимо в отношении наркотизации

Таблица

**Микросоциальные факторы риска аддитивных и тревожно-депрессивных состояний у студентов**

Факторы риска	Уровень распространенности в подгруппе носителей фактора потребления ПАВ и тревожно-депрессивной симптоматики				
	Табак	Алкоголь	Наркотики	Тревога	Депрессия
Неполная семья	45,2%, $p=0,0023^1$		28,1%, $p=0,0427^1$		
Низкий материальный уровень семьи	80,0%, $p=0,0009^2$		28,4%, $p=0,0508^2$		
Высокий материальный уровень семьи	57,1%, $p=0,0038^2$		40,8%, $p=0,0030^2$		42,9%, $p=0,0009^2$
Негармоничные взаимоотношения родителей	41,2%, $p=0,0544^3$	41,2%, $p=0,0550^3$	29,7%, $p=0,0006^3$		
Отсутствие компании друзей	14,3%*, $p=0,0319^4$	17,6%*, $p=0,0395^4$			28,6%, $p=0,0555^4$
Конформность в компании друзей				54,8%, $p=0,0058^4$	
Низкая академическая успеваемость	83,3%, $p=0,0000^5$	85,7%, $p=0,0000^5$	64,3%, $p=0,0001^5$		50,0%, $p=0,0001^5$
Конфликтные отношения в учебном коллективе	100,0%, $p=0,0001^6$		44,4%, $p=0,0064^6$		

Примечание: <sup>1</sup> — по сравнению с показателями при полной семье (табак — 28,7%, наркотики — 20,9%);

<sup>2</sup> — по сравнению с показателями при среднем материальном уровне (табак — 29,2%, наркотики — 19,8%, депрессия — 15,9%);

<sup>3</sup> — по сравнению с показателями при гармоничных отношениях родителей (табак — 31,5%, алкоголь — 34,7%, наркотики — 18,5%);

<sup>4</sup> — по сравнению с усредненными показателями других ролей в компании (при наличии компании: табак — 34,4%, алкоголь — 38,4%, депрессия — 16,5%, при неконформных отношениях с компанией: тревога — 41,3%);

<sup>5</sup> — по сравнению с показателями при успеваемости средней и высокой (табак — 29,9%, алкоголь — 33,7%, наркотики — 19,7%, депрессия — 15,1%);

<sup>6</sup> — по сравнению с показателями при неконфликтных отношениях в коллективе (табак — 31,5%, наркотики — 23,5%);

\* — уровень потребления снижен по сравнению с усредненными показателями других ролей в компании.

и имеет малую значимость в отношении табака и алкоголя. Как «средство от скуки» с большей вероятностью будут использованы табак и алкоголь, значимо ниже риск использования с этой целью наркотиков. Влияние макросоциума (традиций общества в целом) высоко для табакокурения и имеет крайне низкую значимость в отношении употребления алкоголя. Неадаптивный реализующий копинг связан с низкой способностью к рациональной оценке стрессовых ситуаций (тест Краскела — Уоллеса при  $H=8,0741$ ;  $p=0,0177$ ), склонностью к «бегству в будущее» от актуальных проблем (при  $H=5,1746$ ;  $p=0,0452$ ), низкой оптимистичностью в прогнозе развития стрессовых ситуаций (при  $H=9,8928$ ;  $p=0,0071$ ). Модерирующий копинг (характерный для носителей фактора без его реализации в аддитивные и/или тревожно-депрессивные состояния) проявляется практически во всем спектре когнитивных, эмоциональных и поведенческих модулей адаптивного копинга в виде готовности к рациональной оценке стрессовых ситуаций; несклонности к бегству от стрессовых ситуаций в мечты о будущих успехах; способности к субъективной дезактуализации проблем; адаптивного эмоционального отреагирования (высокий самоконтроль, несклонность к эмоциям агрессии и отчаяния, уверенность в благоприятном исходе); уверенности в оптимистичных прогнозах; готовности к принятию личной ответственности; готовности делегировать часть ответственности, активностном отвлечении от проблем и несклонности к субстанционному отвлечению; альтруистической направленности взаимодействия с микросоциальным окружением и несклонности к изоляции при возникновении жизненных трудностей.

Вторым по значимости проявил себя фактор *высокого материального уровня семьи* (повышен риск форми-

рования депрессии при  $p=0,0009$ , вовлеченности в употребление наркотиков при  $p=0,0030$ , вовлеченности в употребление табака при  $p=0,0038$  по сравнению с показателями студентов со средним материальным уровнем). Стремление к получению удовольствия аддитивным путем в данном случае имеет повышенный риск реализации через наркотизацию. Аддитивный уход от проблем с крайне малой вероятностью будет реализован через табакокурение. В возникновении аддитивного поведения минимально влияние микросоциума, а также желание произвести впечатление на окружающих. Гиперактивация поведения с повышенной вероятностью будет достигаться употреблением табака, с низкой вероятностью — наркотиков. Общепринятые традиции (макросоциума) имеют высокое значение для формирования никотиновой аддикции и низкое — для аддикции алкогольной. Реализующий копинг связан с высоким уровнем отреагирования на стресс эмоциями агрессии (тест Краскела — Уоллеса при  $H=5,9225$ ;  $p=0,0418$ ) и низкой уверенностью в благоприятном прогнозе стрессовых ситуаций (при  $H=9,2955$ ;  $p=0,0096$ ). Модерирующий копинг: готовность к рациональной оценке стрессовых ситуаций; несклонность к бегству от стрессовых ситуаций в мечты о будущих успехах; способность к дезактуализации; высокий самоконтроль; низкая склонность к агрессивному реагированию; оптимистичский прогноз развития стрессовых ситуаций; несклонность к отреагированию эмоциями возмущения; склонность к делегированию ответственности; активностное отвлечение; несклонность к субстанционному отвлечению; восприятие социальной поддержки.

Фактор *конфликтных отношений в учебном коллективе* повышает вероятность вовлечения в табакокурение при  $p=0,0001$ , в наркотизацию — при  $p=0,0064$  по сравнению

с показателями студентов с неконфликтными отношениями в группе. Получение аддиктивного удовольствия с наибольшей вероятностью реализуется курением табака. Аддиктивный уход от проблем для носителей фактора нехарактерен. Воздействие ближайшего окружения имеет большое значение в наркотической аддикции и никак не проявляется в аддикции никотиновой. Высоко значимо для носителей фактора в формировании аддиктивного поведения желание выразить протест или произвести впечатление на окружающих путем приема всех видов ПАВ (в наибольшей степени актуально для табака). Как «средство от скуки» из всех ПАВ используется только алкоголь. Традиции макросоциума имеют относительное значение в формировании табакокурения и незначимы в формировании алкогольной аддикции. Неадаптивный реализующий копинг проявляется в недостатке оптимистической уверенности в благоприятном исходе стрессовых ситуаций (тест Манна — Уитни при  $Z=2,3814$ ;  $p=0,0172$ ) и низкой способности адаптивно взаимодействовать с социальным окружением (предлагать помощь нуждающимся — при  $Z=3,3238$ ;  $p=0,0008$ , повышенной склонностью к изоляции, отказу от поддержки в стрессовых ситуациях, при  $Z=-2,6471$ ;  $p=0,0081$ ). Модерирующий копинг: способность к адаптивному принятию ситуации в настоящем, несклонность к бегству в будущее, несклонность к наделению стрессовых ситуаций особым смыслом самосовершенствования.

Фактор *неполной или деформированной* (с неродным родителем, чаще с наличием отчима) *родительской семьи* повышает риск вовлечения в курение табака при  $p=0,0023$  и в употребление наркотиков при  $p=0,0427$  по сравнению с показателями студентов из полных семей. Отличия мотивировок потребления ПАВ в данной группе незначительны по сравнению с мотивировками студентов из полных семей; с несколько повышенной вероятностью можно ожидать использование ПАВ в качестве средства ухода от стресса (особенно табака), повышена вероятность использования наркотиков для привлечения внимания (протест, впечатление на окружающих), значимо ниже вероятность использования наркотиков с целью гиперактивации поведения. Неадаптивный реализующий копинг характеризуют неготовность рационально оценивать стрессовые ситуации (тест Манна — Уитни при  $Z=-1,8832$ ;  $p=0,0496$ ) и безнадежность, пессимистичность в прогнозе их развития (при  $Z=-2,4733$ ;  $p=0,0134$ ). Модерирующий копинг проявляется высокой готовностью к рациональной оценке стрессоров, несклонностью к субстанционному отвлечению от проблем и гармоничным отношением с окружением (высоким уровнем восприятия социальной поддержки, готовностью помогать другим в сложных жизненных ситуациях и несклонностью к изоляции).

Фактор *негармоничных взаимоотношений родителей* достоверно повышает риск вовлечения в наркотизацию при  $p=0,0006$  и относительно повышает риск злоупотребления алкоголем при  $p=0,0544$  по сравнению с показателями студентов из семей с гармоничными взаимоотношениями родителей). Аддиктивный способ

получения удовольствия с большей вероятностью будет реализован путем курения табака и с меньшей — путем наркотизации. Аддиктивный уход от проблем с меньшей вероятностью задействует табакокурение. Повышен риск протестно-демонстративного употребления наркотиков. Влияние макросоциума (общепринятых традиций) значительно для табакокурения и имеет невысокое значение для употребления алкоголя. Особенности реализующего копинга заключаются в адаптивной готовности к рациональной оценке стрессовых ситуаций (тест Манна — Уитни при  $Z=-1,7658$ ;  $p=0,0474$ ), однако без готовности к дезактуализации их субъективной значимости (при  $Z=2,7911$ ;  $p=0,0053$ ), с высоким уровнем агрессивного эмоционального реагирования на них (при  $Z=-1,9052$ ;  $p=0,0368$ ). Модерирующий копинг: высокий уровень проявления оптимистического прогноза и несклонность к изоляции в стрессовых ситуациях.

Фактор *низкого материального уровня семьи* (значимо повышает риск вовлечения в табакокурение при  $p=0,0009$  и относительно — риск вовлечения в наркотизацию при  $p=0,0508$  по сравнению с показателями студентов со средним материальным уровнем). Аддиктивная нормализация настроения путем приема ПАВ нехарактерна, когда речь идет о наркотиках, и практически отсутствует в отношении табакокурения, но может наблюдаться в виде злоупотребления алкоголем. Значительно влияние микросоциума (непосредственного окружения) в вовлечение в алкоголизацию и наркотизацию. С целью привлечения внимания, произведения впечатления, выражения протеста высок риск использования табака и наркотиков. Нехарактерно использование ПАВ для гиперактивации поведения. Традиции макросоциума высоко значимы для курения табака и низко значимы для алкоголизации. Реализующий копинг — низкий уровень как восприятия социальной поддержки (тест Краскела — Уоллеса при  $H=6,1787$ ;  $p=0,0455$ ), так и готовности оказывать ее другим (при  $H=8,7714$ ;  $p=0,0125$ ), с высоким уровнем склонности к изоляции (при  $H=7,5966$ ;  $p=0,0224$ ). Модерирующий копинг: готовность к рациональной оценке стрессоров; несклонность к наделению стрессовых ситуаций особым смыслом; низкая склонность к агрессивному реагированию; высокий уровень уверенности в благополучном исходе стрессовых ситуаций; высокий уровень активностного отвлечения от проблем.

Фактор *конформной, подчиняемой роли в референтной группе* повышает риск формирования тревоги при  $p=0,0319$  по сравнению с усредненным показателем других групповых ролей. Копинг-поведение данных лиц характеризуется адаптивным компонентом в виде несклонности к проявлению эмоций агрессии в стрессовых ситуациях (тест Краскела — Уоллеса при  $H=14,3257$ ;  $p=0,0025$ ) и неадаптивным в виде неготовности к рациональной оценке стрессовых ситуаций (при  $H=15,0626$ ;  $p=0,0018$ ) и неразвитости активностного отвлечения от проблем (при  $H=7,7969$ ;  $p=0,0404$ ). Модерирующий копинг: высокая готовность к рациональной оценке стрессовых ситуаций, адаптивное отреагирование на



стресс — высокий самоконтроль, несклонность к отчаянию и агрессии, выраженное преобладание активностно-го отвлечения от стресса над субстанционным.

Фактор *одиночества*, отсутствия компании друзей в изучаемом контексте выступает противоречиво. С одной стороны, установлена его роль как защитного фактора в отношении табакокурения (при  $p=0,0319$ ) и алкоголизации (при  $p=0,0395$  по сравнению с усредненным показателем других групповых ролей). С другой стороны, относительно повышен риск формирования депрессии (при  $p=0,0555$ ). Копинг-стиль имеет адаптивный компонент в виде высокой готовности принимать стрессовые ситуации в настоящем (как судьбу или волю Бога, тест Краскела — Уоллеса при  $H=10,3699$ ;  $p=0,0157$ ), высокой способности к активностному отвлечению от стрессовых ситуаций (при  $H=7,7969$ ;  $p=0,0404$ ). Неадаптивный компонент копинга заключается в низкой способности к дезактуализации стрессовых ситуаций (при  $H=10,5838$ ;  $p=0,0142$ ), неадаптивном эмоциональном реагировании как в виде отчаяния (при  $H=9,0639$ ;  $p=0,0285$ ), так и в виде агрессии (при  $H=14,3257$ ;  $p=0,0025$ ), низком уровне уверенности в благоприятном исходе (при  $H=8,9542$ ;  $p=0,0299$ ), неготовности воспринимать поддержку (при  $H=12,0962$ ;  $p=0,0071$ ) и склонности к изоляции в стрессовых ситуациях (при  $H=11,3374$ ;  $p=0,0100$ ).

Копинг-стиль, способствующий реализации факторов риска в аддиктивное поведение и формирование тревожно-депрессивных состояний, базируется в наибольшей степени на модулях «социальной поддержки» — 26,1% случаев и «прогноза развития ситуации» — 21,7% случаев. В то же время модулирующий копинг, снижающий воздействие микросоциальных факторов, базируется в первую очередь на модулях «отвлечения от ситуации» — 20,6% и случаев «эмоционального отреагирования на ситуацию» — 15,7% случаев. И в реализующем, и в модулирующем копинге также значимо проявляет себя модуль «рациональной оценки стрессовой ситуации» — 17,4% случаев для реализующего копинга и 14,7% для модулирующего.

## Заключение

При проведении вмешательств по профилактике аддиктивных и тревожно-депрессивных состояний среди студентов важным аспектом является дифференцирование, обеспечение адресности мероприятий [14]. Одним из оснований для дифференцирования может выступать учет микросоциальных факторов с особенностями мотивировок потребления ПАВ, акцентом на профилактику реализующего и формирование модулирующего копинга [15].

## Литература

1. Азбарова А. А., Гофман А. Г. Социально-психологические и медико-биологические особенности развития алкоголизма в гендерном аспекте. *Наркология*. 2017; 16(6): 59–78.
2. Портнова А. А., Сиволап Ю. П. Злоупотребление психоактивными веществами: связь с травмами детского возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017; 117(4): 92–95.

3. Kenney S. R., Di Guiseppi G., Meisel M. K., Balestrieri S. G., Barnett N. P. Poor mental health, peer drinking norms, and alcohol risk in a social network of first-year college students. *Addictive Behaviors*. 2018; 84: 151–159.
4. LaBrie J. W., Ehret P. J., Hummer J. F., Prenoost K. Poor adjustment to college life mediates the relationship between drinking motives and alcohol consequences: A look at college adjustment, drinking motives, and drinking outcomes. *Addictive Behaviors*. 2012; 37(4): 379–386.
5. Ахметова О. А., Слободская Е. Р. Употребление психоактивных веществ подростками: психосоциальные факторы риска и защиты. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2007; 27(3): 34–40.
6. Слободская Е. Р., Гудман Р., Рябиченко Т. И. Психосоциальные факторы эмоциональных проблем и отклонений в поведении подростков. *Психиатрия*. 2006; 2(20): 28–36.
7. Воеводин И. В., Бохан Н. А., Аболонин А. Ф., Белокрылов И. И., Назарова И. А. Структура, динамика и психологические характеристики мотивировок употребления психоактивных веществ у учащихся высших и средних учебных заведений. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева*. 2014; 4: 37–42.
8. Белокрылов И. И., Аболонин А. Ф. Атарактическая мотивировка употребления психоактивных веществ среди молодежи. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2016; 3(92): 38–43.
9. Fanale C. M., Maarhuis P., Wright B. R., Caffre K. The effect of attitudinal barriers to mental health treatment on cannabis use and mediation through coping motives. *Addictive Behaviors*. 2017; 69: 35–41.
10. Adan A., Antúnez J. M., Navarro J. F. Coping strategies related to treatment in substance use disorder patients with and without comorbid depression. *Psychiatry Research*. 2017; 251: 325–332.
11. Alonso Y., Fernandez J., Fontanil Y., Ezama E., Gimeno A. Contextual determinants of psychopathology. The singularity of attachment as a predictor of mental dysfunction. *Psychiatry Research*. 2018; 261: 338–343.
12. Луговская А. А. Психометрический анализ шкалы субъективно-фокусированных стратегий моделируемой методики диагностики копинг-поведения. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2017; 2: 207–215.
13. Воеводин И. В., Бохан Н. А. Когнитивно-поведенческая копинг-профилактика аддиктивных и аффективных состояний у студентов (новый подход к оценке иррациональных когнитивных установок и копинга). *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева*. 2015; 2: 42–50.
14. Mellentin A. I., Skøt L., Nielsen B., Schippers G. M., Juhl C. Cue exposure therapy for the treatment of alcohol use disorders: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*. 2017; 57: 195–207.
15. Epstein E. E., McCrady B. S., Hallgren K. A., Gaba A., Litt M. D. Individual versus group female-specific cognitive behavior therapy for alcohol use disorder. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2018; 88: 27–43.

## References

1. Azbarova A. A., Gofman A. G. Social, psychological, medical and biological features of the development of alcoholism in gender aspect. *Narkologiya = Narcology*. 2017; 16(6): 59–78 (In Russ).
2. Portnova A. A., Sivolap Yu. P. Substance abuse: A relationship with childhood traumas. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova = S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; 117(4): 92–95 (In Russ).
3. Kenney S. R., Di Guiseppi G., Meisel M. K., Balestrieri S. G., Barnett N. P. Poor mental health, peer drinking norms, and alcohol risk in a social network of first-year college students. *Addictive Behaviors*. 2018; 84: 151–159.
4. LaBrie J. W., Ehret P. J., Hummer J. F., Prenoost K. Poor adjustment to college life mediates the relationship between drinking motives and alcohol consequences: A look at college adjustment,



- drinking motives, and drinking outcomes. *Addictive Behaviors*. 2012; 37(4): 379–386.
5. Akhmetova O. A., Slobodskaya H. R. Adolescent substance use: Psychosocial risk and protective factors. *Bulletin Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2007; 27(3): 34–40 (In Russ).
  6. Slobodskaya H. R., Goodman R., Ryabichenko T. I. Psychosocial factors of adolescent emotional and behavioural problems. *Psikhiatriya = Psychiatry*. 2006; 2(20): 28–36 (In Russ).
  7. Voevodin I. V., Bokhan N. A., Abolonin A. F., Belokrylov I. I., Nazarova I. A. Structure, dynamics, and psychological characteristics of substance use motivation among the students of high and secondary school. *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V. M. Bekhtereva = V. M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2014; 4: 37–42 (In Russ).
  8. Belokrylov I. I., Abolonin A. F. Ataractic motivation of substance use among young people. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii = Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2016; 3(92): 38–43 (In Russ).
  9. Fanale C. M., Maarhuis P., Wright B. R., Caffre K. The effect of attitudinal barriers to mental health treatment on cannabis use and mediation through coping motives. *Addictive Behaviors*. 2017; 69: 35–41.
  10. Adan A., Antúnez J. M., Navarro J. F. Coping strategies related to treatment in substance use disorder patients with and without comorbid depression. *Psychiatry Research*. 2017; 251: 325–332.
  11. Alonso Y., Fernandez J., Fontanil Y., Ezama E., Gimeno A. Contextual determinants of psychopathology. The singularity of attachment as a predictor of mental dysfunction. *Psychiatry Research*. 2018; 261: 338–343.
  12. Lugovskaya A. A. Psychometric analysis of the scale of subjectively focused strategies of the modeled diagnostic method of coping behaviour. *Psikhiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya = Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology*. 2017; 2: 207–215 (In Russ).
  13. Voevodin I. V., Bokhan N. A. Cognitive-behavioural coping-prevention of addictive and affective disorders among the students (New approach to evaluation of irrational cognitions and coping). *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V. M. Bekhtereva = V. M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2015; 2: 42–50 (In Russ).
  14. Mellentin A. I., Skøt L., Nielsen B., Schippers G. M., Juhl C. Cue exposure therapy for the treatment of alcohol use disorders: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*. 2017; 57: 195–207.
  15. Epstein E. E., McCrady B. S., Hallgren K. A., Gaba A., Litt M. D. Individual versus group female-specific cognitive behavior therapy for alcohol use disorder. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2018; 88: 27–43.

Поступила 17.09.2018  
Received September 17.2018

### Сведения об авторе

**Воеводин Иван Валерьевич**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский центр Российской академии наук, доцент, Национальный исследовательский Томский государственный университет.  
E-mail: i\_voevodin@list.ru.

### Information about the author

**Ivan V. Voevodin**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, National Research Tomsk State University.  
E-mail: i\_voevodin@list.ru.

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

А. Э. Шобоев\*, И. М. Бальхаев

Бурятский государственный университет, Медицинский институт,  
670002, Российская Федерация, Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а

В статье рассмотрена клиническая эффективность комбинированной нейропротекции препаратов цитиколина и кортексина в остром периоде ишемического инсульта. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 127 пациентов, перенесших первичный ишемический инсульт. Для объективизации тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита и оценки динамики клинических показателей использовалась балльная шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), степень функционального восстановления оценивалась по модифицированной шкале Рэнкина, оценка когнитивного статуса измерялась по шкале Mini Mental State Examination (MMSE). Полученные данные свидетельствуют об эффективности комбинированной нейропротекции кортексина и цитиколина в остром периоде ишемического инсульта в сравнении с монотерапией.

**Ключевые слова:** инсульт, нейропротекция, цитиколин, кортексин

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Для цитирования:** Шобоев А. Э., Бальхаев И. М. Влияние комбинированной нейропротекции на восстановление двигательных и когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 131–135. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-131-135>

## THE EFFICACY OF COMBINED NEUROPROTECTION IN MOTOR AND COGNITIVE RECOVERY FOLLOWING THE ACUTE PHASE OF ISCHEMIC STROKE

A. E. Shoboev\*, I. M. Balkhaev

Buryat State University, Medical Institute,  
36, Oktyabrskaya str., Ulan-Ude, 670002, Russian Federation

The clinical efficacy of combined neuroprotection with citicoline and cortexin in the acute period of ischemic stroke is discussed in the paper. A retrospective analysis of 127 cases with a primary ischemic stroke was carried out. For unbiased evaluation of the severity of the condition, extent of the focal neurological deficit and the assessment of the dynamics in clinical indicators, the National Institute of Health Stroke Scale was used; the degree of functional recovery was assessed by the modified Rankin Scale; the cognitive status score was measured by the MMSE scale. The obtained data suggest the effectiveness of combined neuroprotection with cortexin and citicoline in the acute period of ischemic stroke in comparison with monotherapy.

**Keywords:** stroke, neuroprotection, citicoline, cortexin

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Shoboev A. E., Balkhaev I. M. The Efficacy of Combined Neuroprotection in Motor and Cognitive Recovery Following the Acute Phase of Ischemic Stroke. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 131–135. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-131-135>

Инсульт занимает одно из ведущих мест в мире по частоте летальных исходов и развитию инвалидизации населения [1–3]. В мире ежегодно регистрируется до 20 млн инсультов, в том числе в США — 700 тыс. [4], в России — более 400 тыс. инсультов.

На ближайшие 15 лет во всем мире прогнозируется рост первичных ишемических и геморрагических инсультов до 23 млн случаев в год. В связи с этим разработ-

ка новых стратегий и средств профилактики и лечения острых цереброваскулярных заболеваний приобретает большую значимость [5].

Поиск эффективных методов лечения ишемических инсультов является одной из наиболее актуальных задач современной клинической медицины, фармакологии, неврологии [6]. Несмотря на все более широкое распространение системной тромболитической терапии, ее

проведение требует ряда жестких и не всегда выполнимых условий, и основным подходом для лечения на сегодня остается нейропротекция [7].

Наиболее высокий уровень доказательности в крупных контролируемых исследованиях показал препарат с нейромедиаторными свойствами — цитиколин, эффективность которого была подтверждена в результате метаанализа данных 8 многоцентровых клинических исследований с участием 2000 пациентов [8].

Цитиколин служит сырьем для синтеза фосфотидилхолина — ключевого компонента клеточных мембран. Считается, что нейропротективная эффективность в раннем периоде инсульта обусловлена двумя основными механизмами: поддержанием целостности мембран и уменьшением продукции свободных жирных кислот и радикалов. Цитиколин способствует сохранению целостности и репарации мембран, поддерживая биоэнергетические возможности клеток и препятствуя их гибели по механизму апоптоза.

Перспективным направлением представляется комбинированная нейропротекция с кортексином, так как каждый препарат воздействует на различные патологические звенья ишемического каскада [9].

Кортексин относится к группе препаратов природного происхождения из животного сырья, является пептидным (белковым) биорегулятором, улучшает процессы обмена веществ в структурах головного мозга и оказывает церебропротективное, ноотропное, противосудорожное и антиоксидантное действие на центральную нервную систему (ЦНС). Кортексин содержит комплекс левовращающих полипептидов и аминокислот с молекулярной массой от 1 до 10 кДа и сбалансированный витаминный и минеральный состав из коры головного мозга телят, обладающий тканеспецифичным действием. Механизм связан с его метаболической активностью, так как регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМКергическое влияние, обладает антиоксидантными свойствами и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга. Препарат с церебропротекторным действием улучшает функции памяти и обучения, стимулирует репаративные процессы и ускоряет восстановление его функций после стрессорных воздействий.

В большинстве случаев препараты исследованы в монотерапии. В качестве комплексной терапии нами впервые проведены клинические исследования в остром периоде ишемического инсульта. Положительные результаты исследований позволяют рекомендовать их для внедрения в клиническую практику.

Цель: оценить влияние комплексного назначения цитиколина и кортексина на восстановительные процессы в ЦНС в остром периоде ишемического инсульта.

## Материал и методы

Проведен анализ историй болезни пациентов с первичным ишемическим инсультом за период 2013–2015 гг.

В анализ были включены 127 историй болезни пациентов (66 женщин и 61 мужчина в возрасте от 35 до 78 лет, средний возраст — 64,6 года), поступивших на лечение в отделение острого нарушения мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра Республиканской клинической больницы им. Н. А. Семашко (Улан-Удэ).

Критерий включения: первичный ишемический инсульт у пациентов, поступивших в первые 12 ч от начала заболевания.

Критерии исключения: геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, онкологические заболевания.

Всем пациентам проводились стандартные клинические и инструментальные исследования, которые включали в себя оценку неврологического статуса, контроль системы гемостаза, электрокардиографию (ЭКГ), дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиографию (ЭхоКГ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) головного мозга (64-срезовый, Siemens Definition AS).

Все больные получали базисную фармакотерапию и реабилитационное лечение в соответствии со стандартами специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2012 № 1740н).

Всего было сформировано три группы. В 1-ю группу включены 42 пациента, получавшие цитиколин в дозе 2000 мг в сутки в/в; во 2-ю — 43 пациента, получавшие кортексин 20 мг в сутки в/м, в 3-ю — 42 пациента с комбинированной терапией (цитиколин 2000 мг в/в и кортексин 20 мг в/м в сутки).

Стационарное лечение составило в среднем 14,9 койко-дней, в отделении реабилитации и интенсивной терапии (ОРИТ) проведено 2,5 койко-дня.

С целью оценки динамики восстановления пациентов использовались шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS) и модифицированная шкала Рэнкина, когнитивный статус измерялся по шкале Mini Mental State Examination (MMSE).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS 17.0. Для определения различий между группами использовались непараметрические методы: *U*-критерий Манна — Уитни (*U*-test Mann — Whitney) для двух независимых выборок и критерий Уилкоксона (Wilcoxon signed-rank test) для двух зависимых выборок. Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Атеротромботический вариант преобладал во всех группах, что соответствует литературным данным. Различий в распределении по патогенетическим вариантам и степени тяжести комы Глазго между группами не зарегистрировано (табл. 1).

При анализе коморбидного фона в риске развития ишемического инсульта выявлено преобладание гипер-

Таблица 1

## Основные характеристики пациентов, включенных в анализ

Показатели	1-я группа (цитиколин)	2-я группа (кортексин)	3-я группа (цитиколин+кортексин)
Количество больных	42	43	42
Средний возраст, лет	66,7	66,4	62,3
Средний балл по шкале комы Глазго	14,1	13,7	13,7
Средний балл по шкале NIHSS при поступлении	11,9	12,0	12,2
Патогенетический вариант инсульта согласно критериям TOAST			
Атеротромботический	28 (66,6%)	17 (39,5%)	23 (54,6%)
Кардиоэмболический	4 (9,5%)	11 (25,5%)	12 (28,5%)
Лакунарный	9 (21,4%)	10 (23,2%)	2 (4,7%)
Гемореологический	1 (2,3%)	3 (6,9%)	5 (11,9%)
Гемодинамический	-	1 (2,3%)	1 (2,3%)

Таблица 2

## Основные факторы риска развития инсульта у пациентов, включенных в анализ

Факторы риска ишемического инсульта	1-я группа (цитиколин)	2-я группа (кортексин)	3-я группа (цитиколин+кортексин)
Церебральный атеросклероз	32 (76%)	37 (86%)	32 (76,1%)
Гипертоническая болезнь	41 (97,6%)	40 (93,0%)	38 (88,3%)
Мерцательная аритмия	4 (9,5%)	13 (30,2%)	13 (30,9%)
Сахарный диабет	9 (21,4%)	8 (18,6%)	10 (23,2%)
Дислипидемия	26 (61,9%)	13 (30%)	17 (40,4%)

Таблица 3

## Данные МСКТ головного мозга до и после лечения

МСКТ головы (объем поражения мозговой ткани, см <sup>3</sup> )	1-я группа (цитиколин)	2-я группа (кортексин)	3-я группа (цитиколин+кортексин)
До лечения	32,6	25,4	29,9
После лечения	35,6	26,4	27,9
Динамика	↑ 3,0	↑ 1,0	↓ 2,0

тонической болезни во всех группах: в 1-й — 41 (97,6%), во 2-й — 40 (93,0%), в 3-й — 38 (88,3%) пациентов (табл. 2).

По данным компьютерной томографии, признаки раннего ишемического повреждения головного мозга (до 12 ч) при первом исследовании были выявлены: в 1-й группе — у 21 (50%), во 2-й — у 24 (55,8%), в 3-й — у 22 (52,3%) человек. При повторном исследовании на 4-е сутки в группе комбинированной терапии отмечалось снижение объема поражения мозговой ткани по сравнению с группами пациентов, принимавших монотерапию, у которых наблюдалось увеличение объема поражения мозговой ткани (табл. 3).

При анализе динамики восстановления по шкале NIHSS в день поступления статистически значимых различий между группами не выявлено. Средний балл по шкале NIHSS после проведенной терапии в 1-й группе составил 7 баллов, во 2-й группе — 6,6 балла, самым низким он был в группе комбинированной терапии — 5,5 балла.

Это свидетельствует о лучшем восстановлении неврологического статуса пациентов в сравнении с группами монотерапии ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Согласно показателям модифицированной шкалы Рэнкина, при поступлении статистически значимой разницы между группами не зарегистрировано. В день выписки в 3-й группе было выявлено статистически значимое преобладание пациентов с хорошим восстановлением. Средний балл в 3-й группе составил 2,3 в сравнении с 1-й — 2,9 ( $p < 0,05$ ) и 2-й — 3,1 ( $p < 0,05$ ) группами (рис. 2).

При исследовании мнестико-интеллектуальных функций по шкале MMSE выявлено, что в 1-й группе за весь период лечения прирост составил 3,6 балла, а во 2-й — 2,3 балла. При применении комбинированной терапии цитиколином и кортексином эта оценка выросла на 5,7 балла, что выразилось в улучшении таких показателей, как ориентация, регистрация, внимание, память и речевые функции ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).



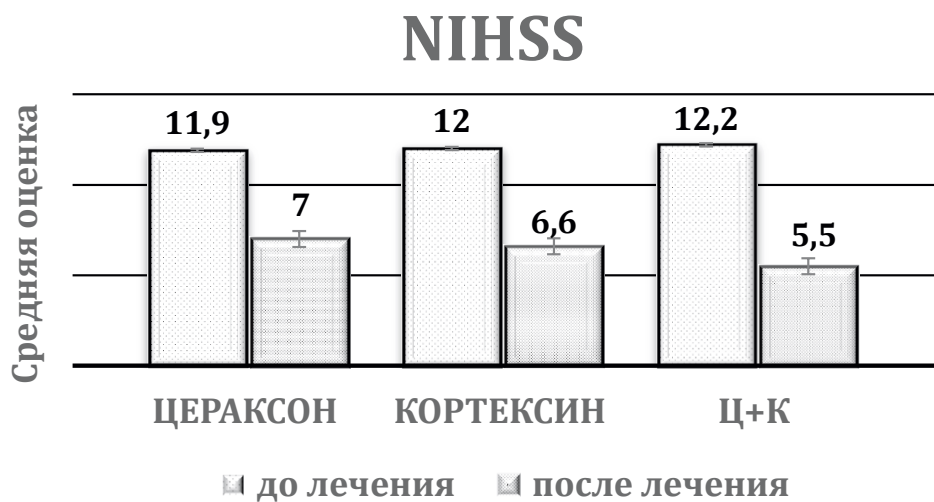


Рис. 1. Среднее значение результатов тестирования пациентов с инсультом по шкале NIHSS

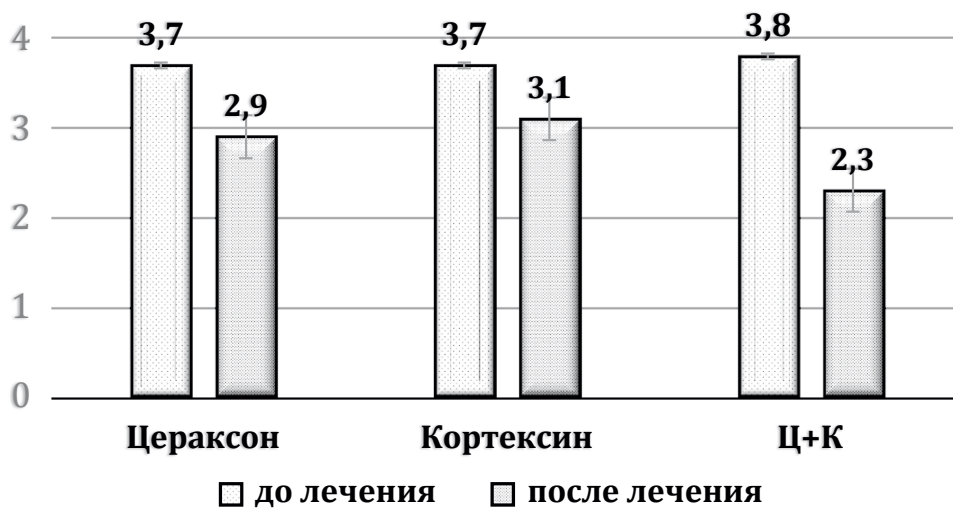


Рис. 2. Среднее значение тестирования пациентов с инсультом до и после лечения по шкале Рэнкина

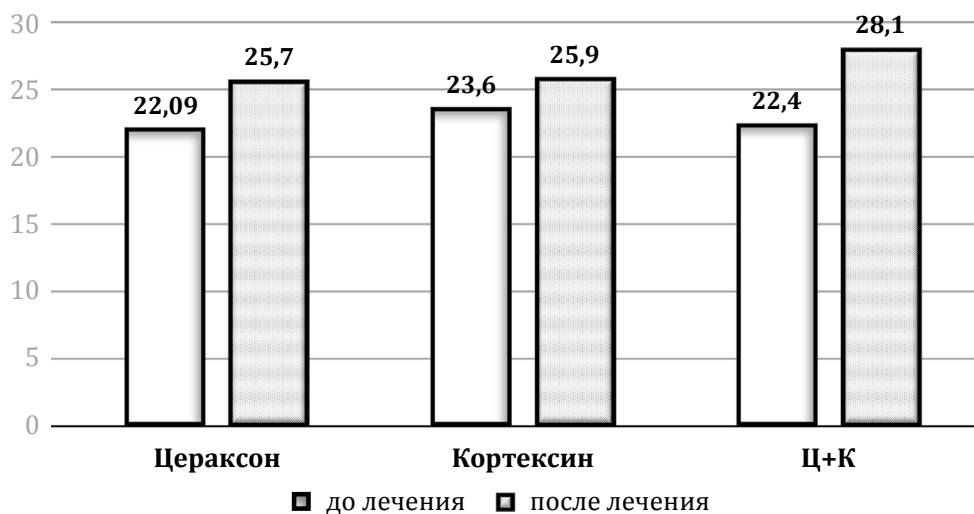


Рис. 3. Среднее значение тестирования когнитивных функций пациентов с инсультом до и после лечения по шкале MMSE

## Выводы

Проведенный ретроспективный анализ подтверждает эффективность восстановления двигательного и когнитивного дефицита при комбинированной нейропротективной терапии цитиколином и кортексином по сравнению с монотерапией этими препаратами. На фоне проведенной терапии к моменту выписки по шкалам NIHSS, Рэнкина, MMSE в группе комбинированной терапии восстановление неврологического дефицита было выше по сравнению с 1 и 2-й группами.

В 3-й группе пациентов побочных эффектов не зафиксировано, что указывает на безопасность комбинированного применения препаратов. Полученные данные свидетельствуют об эффективности комплексной терапии данных препаратов, которая может быть рекомендована для внедрения в клиническую практику при лечении пациентов с острым ишемическим инсультом.

## Литература

1. AHA/ASA Guideline. Primary Prevention of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2006; 37(6): 1583–1633.
2. Hackam G., David J. Combining Multiple Approaches for the secondary Prevention of Vascular Events after Stroke. A Quantitative Modeling Study. *Stroke*. 2007; 38(6): 1881–1885.
3. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2006; 37(2): 577–617.
4. Верещагин Н. В. Недостаточность кровообращения в вертебро-базиллярной системе. *Consilium Medicum: журнал доказательной медицины для практикующих врачей*. 2003; 5(2): 56–61.
5. Гомазков О. А. Кортексин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015; 8: 99–104.
6. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ; 2008: 288.
7. Пирадов М. А., Сергеев Д. В., Кротенкова М. В. Применение Цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; 6(3): 31–35.
8. Saver J. L., Willerdink J. Choline precursors in acute and sub-acute human stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2002; 33: 353.
9. Скоромец А. А. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта. *Инсульт*. 2008; 22: 32–38.

## References

1. AHA/ASA Guideline. Primary Prevention of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2006; 37(6): 1583–1633.
2. Hackam G., David J. Combining Multiple Approaches for the Secondary Prevention of Vascular Events After Stroke. A Quantitative Modeling Study. *Stroke*. 2007; 38(6): 1881–1885.
3. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2006; 37(2): 577–617.
4. Vereshchagin N. V. Insufficiency of blood circulation in vertebro-basilar system. *Consilium Medicum, Journal of Evidence-Based Medicine for Practitioners*. 2003; 5(2): 56–61 (In Russ.).
5. Gomazkov O. A. Cortexin: molecular mechanisms and targets of neuroprotective activity. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015; 8: 99–104 (In Russ.).
6. Stroke: diagnosis, treatment, prevention. Ed. by Z. A. Suslina, M. A. Piradov. Moscow: MEDpress-inform, 2008: 288 (In Russ.).
7. Piradov M. A., Sergeev D. V., Krotenkova M. V. The use of Ceraxon in the acute period of hemispheric ischemic stroke: clinical and CT perfusion evaluation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2012; 6(3): 31–35 (In Russ.).
8. Saver J. L., Willerdink J. Choline precursors in acute and sub-acute human stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2002; 33: 353.
9. Skoromets A. A. New possibilities of neuroprotection in the treatment of ischemic stroke. *Insult*. 2008; 22: 32–38 (In Russ.).

Поступила 25.06.2018

Received June 25.2018

## Сведения об авторах

**Шобоев Андрей Эдуардович\***, аспирант кафедры фармакологии и традиционной медицины, Бурятский государственный университет, Медицинский институт.  
E-mail: shoboev.87@mail.ru.

**Бальхаев Илларион Митрофанович**, д-р мед. наук, доцент кафедры фармакологии и традиционной медицины, Бурятский государственный университет, Медицинский институт.  
E-mail: ill.balkhaev@mail.ru.

## Information about the authors

**Andrey E. Shoboev\***, Research Assistant, Department of Pharmacology and Traditional Medicine, Buryat State University, Medical Institute.  
E-mail: shoboev.87@mail.ru.

**Illarion M. Balkhaev**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology and Traditional Medicine, Buryat State University, Medical Institute.  
E-mail: ill.balkhaev@mail.ru.

## СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ВЫСОКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПУТЕМ ИМПЛАНТАЦИИ ОККЛЮДЕРА В ДЕФЕКТ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Д. А. Корж<sup>1\*</sup>, А. Н. Самко<sup>1,2</sup>, М. Г. Горбунов<sup>1</sup>, А. А. Ларионов<sup>1</sup>, Д. П. Гапонов<sup>1</sup>, Д. В. Агафонов<sup>1</sup>, Д. Г. Тарасов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации, 414000, Российская Федерация, Астрахань, ул. Покровская роща, 4

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, Российская Федерация, Москва, 3-я Черепковская, 15А

**Цель:** продемонстрировать безопасность и эффективность рентген-эндоваскулярного метода лечения при длительно существующих и запущенных таких достаточно распространенных врожденных пороках сердца, как дефект межпредсердной перегородки с высокой легочной гипертензией.

**Материал и методы.** Клинический случай успешного рентген-эндоваскулярного лечения пациентки 48 лет с высокой легочной гипертензией с диагнозом: врожденный порок сердца, дефект межпредсердной перегородки. Клиническое и инструментальное обследование: стандартная электрокардиограмма покоя, эхокардиографическое исследование сердца; зондирование правых отделов сердца и легочной артерии. Хирургическое лечение: рентген-эндоваскулярная имплантация окклюдера ASD (atrium septum defect) 40 мм трансфеморальным доступом. Послеоперационное динамическое наблюдение составило 15 мес.

**Результаты.** Эхокардиографическое исследование сердца (до операции): конечный диастолический объем левого желудочка — 53 мл; врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки вторичный центральный 2,5 см, сброс переменный. Систолическое давление в легочной артерии — 120 мм рт. ст. Зондирование правых отделов сердца и легочной артерии: объемный кровоток с наличием лево-правого сброса, равным  $Q_p/Q_s=2,0/1$ . Рентген-эндоваскулярная окклюзия дефекта межпредсердной перегородки проводилась в условиях рентген-операционной стандартным трансфеморальным доступом. Операция: рентген-эндоваскулярная окклюзия дефекта межпредсердной перегородки с имплантацией окклюдера ASD 40 мм (диаметр перешейка окклюдера). Интраоперационное эхокардиографическое исследование сердца: окклюдер установлен корректно, признаков остаточного сброса крови не выявлено. Контрольное эхокардиографическое исследование сердца через трое суток: состояние после имплантации окклюдера при дефекте межпредсердной перегородки. Дефект закрыт герметично. Систолическое давление в легочной артерии 83 мм рт. ст. Госпитализация: трое суток. Эхокардиографическое исследование сердца через 15 мес.: состояние после имплантации окклюдера при дефекте межпредсердной перегородки. Дефект закрыт герметично. Систолическое давление в легочной артерии — 46 мм рт. ст.

**Выводы.** Сегодня существуют два вида лечения дефекта межпредсердной перегородки: открытая операция — ушивание или пластика с искусственным кровообращением и рентген-эндоваскулярная окклюзия дефекта межпредсердной перегородки путем имплантации специального устройства. Рентген-эндоваскулярное лечение дефекта межпредсердной перегородки путем имплантации окклюдирующего устройства является высокоэффективной и безопасной процедурой. Основные преимущества данной методики состоят в том, что операция выполняется без наркоза, разреза и искусственного кровообращения, и всегда есть возможность реимплантации, репозиционирования устройства.

**Ключевые слова:** врожденный порок сердца, дефект межпредсердной перегородки, имплантация окклюдирующих устройств, легочная гипертензия, эндоваскулярное лечение

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Для цитирования:** Корж Д. А., Самко А. Н., Горбунов М. Г., Ларионов А. А., Гапонов Д. П., Агафонов Д. В., Тарасов Д. Г. Случай успешного лечения пациента с высокой легочной гипертензией путем имплантации окклюдера в дефект межпредсердной перегородки. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 136–142. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-136-142>

## A CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF A PATIENT WITH HIGH PULMONARY HYPERTENSION BY IMPLANTATION OF AN OCCLUDER IN AN ATRIAL SEPTAL DEFECT

D. A. Korzh<sup>1\*</sup>, A. N. Samko<sup>1,2</sup>, M. G. Gorbunov<sup>1</sup>, A. A. Larionov<sup>1</sup>, D. P. Gaponov<sup>1</sup>, D. V. Agafonov<sup>1</sup>, D. G. Tarasov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4, Pokrovskaya roscha str., Astrakhan, 414000, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Institute of Clinical Cardiology n. a. A. L. Myasnikov, 15A, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russian Federation

**Aim:** the purpose of this publication is to demonstrate the safety and efficacy of the endovascular method of treatment for long-existing, neglected, and fairly common congenital heart defects such as an atrial septal defect with high pulmonary hypertension.

**Material and Methods.** We present a clinical case of the successful X-ray endovascular treatment of a 48-year-old female patient with a high pulmonary hypertension diagnosed with congenital heart disease, atrial septal defect. Clinical and instrumental examination included standard resting electrocardiography, echocardiography, and catheterization of the right heart and the pulmonary artery. Surgical treatment consisted in an X-ray endovascular implantation of the 40-mm atrial septal defect closure device via the transfemoral access. Post-operative follow up care lasted for 15 months.

**Results.** Echocardiography study showed the left ventricular ejection fraction of 53 mL; congenital heart disease was characterized by 2.5-cm secondary central atrial septal defect and a variable pressure release. Pulmonary artery systolic pressure was 120 mmHg. Catheterization of the right heart and the pulmonary artery showed blood flow with the presence of left-to-right shunting equal to  $Q_p/Q_s=2.0/1$ . An X-ray endovascular atrial septal defect surgery was conducted in an X-ray operation room via a standard transfemoral access. The surgery consisted in X-ray endovascular atrial septal defect occlusion with an implantation of an atrial septal defect closure device with 40-mm neck diameter. Intraoperative echocardiography study showed that the closure device was placed correctly with no signs of residual bleeding. The final echocardiography performed in three days showed the condition after atrial septal defect closure device implantation. The defect was tightly closed. Pulmonary artery systolic pressure was 83 mmHg. Hospital stay lasted for three days. Follow-up echocardiography study at 15 months showed the condition after atrial septal defect closure device implantation. The defect was tightly closed. Pulmonary artery systolic pressure was 46 mmHg.

**Conclusion.** There are currently two types of treatment: open surgery such as suturing or plastic surgery with extracorporeal blood circulation and X-ray endovascular occlusion of the atrial septal defect by implantation of a special device. The X-ray endovascular treatment of an atrial septal defect with a closure device implantation is a highly effective and safe procedure. The main advantages of this method are as follows: surgery does not require anesthesia, incision, and heart-lung bypass whereas reimplantation and repositioning of the device is always feasible.

**Keywords:** congenital heart disease, atrial septal defect, implantation of occlusive devices, pulmonary hypertension, endovascular treatment

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Korzh D. A., Samko A. N., Gorbunov M. G., Larionov A. A., Gaponov D. P., Agafonov D. V., Tarasov D. G. A Case of Successful Treatment of a Patient with High Pulmonary Hypertension by Implantation of an Occluder in an Atrial Septal Defect. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 136–142. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-136-142>

## Введение

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) является одним из наиболее частых врожденных пороков сердца (ВПС) [1]. Как отмечают Feldt R. H. и соавт., ДМПП составляет около 7% от всех врожденных аномалий сердца, у женщин встречается чаще, чем у мужчин (2:1). Nakamura F. F. и соавт. считают, что ДМПП встречается чаще — около 10%, из которых 60–70% — вторичные дефекты [2].

У 80–100% больных, у которых порок диагностирован в возрасте до 3 мес., дефект от 3–8 мм спонтанно закрывается к 1–1,5 года жизни [3–5]. При диаметре более 8 мм спонтанное закрытие не происходит [4, 5]. У большинства пациентов в детском возрасте отсутствуют симптомы, у младенцев могут быть признаки сердечной недостаточности, хорошо поддающиеся медикаментозной терапии. На 2–3-й декаде жизни появляются признаки легочной гипертензии и сердечной недостаточности [2]. Выраженная кардиомегалия является типичным признаком «старого» ДМПП. Она сопровождается развитием недостаточности митрального и трехстворчатого клапанов. После 40 лет, особенно у лиц женского пола, в клинической картине порока преобладают явления застойной сердечной недостаточности. Вне зависимости от операции у взрослых могут возникнуть предсердная экстрасистолия, трепетание или мерцание предсердий. Предсердные аритмии возникают у 15% 40-летних и у 60% 60-летних пациентов. Трепетание предсердий и мерцательная аритмия в возрасте до 40 лет встречаются лишь

у 1% больных. Предсердным аритмиям способствует растяжение правого (ПП), а затем и левого предсердия (ЛП). В редких случаях наблюдается парадоксальная эмболия системных сосудов, в том числе сосудов головного мозга.

При некорригированном небольшом ДМПП пациенты обычно доживают до зрелого возраста, но продолжительность их жизни снижена. Однако при больших ДМПП с высокой легочной гипертензией четверть пациентов умирают до 27 лет, половина не доживает до своего 36-летия, три четверти — до 50 лет и 90% — до 60 лет. Основной причиной смерти является сердечная недостаточность.

Следует отметить, что при некорригированном ДМПП длительное время удается избежать высокой легочной гипертензии, так как правому желудочку (ПЖ) не требуется развивать высокое давление для изгнания крови в легочную артерию. ПЖ компенсирует длительное время возникающие гемодинамические проблемы, что сопровождается постепенным развитием его гипертрофии и ухудшением растяжимости [6]. Как правило, склеротические изменения в легочных сосудах возникают не ранее 2–3-го десятилетия жизни [7]. По мере снижения общего легочного сопротивления (ОЛС) и развития большого артериовенозного сброса с гиперволегией малого круга кровообращения (МКК) может прогрессировать сердечная недостаточность с одышкой и тахикардией.

До 90-х годов XX века основным методом хирургического лечения ДМПП являлась пластика или



ушивание дефекта на открытом сердце с применением искусственного кровообращения. Основным показанием для хирургической коррекции ДМПП является наличие умеренного или значительного лево-правого шунта (при коэффициенте легочно-системного кровотока, равном или большем соотношения 1,5) с целью предотвращения возможности развития легочной гипертензии, застойной сердечной недостаточности и предсердной аритмии [1, 2]. Также встречаются бессимптомные или малосимптомные пациенты с ДМПП [7].

В настоящее время несмотря на то, что хирургическая коррекция ДМПП на открытом сердце безопасна, она широко применяется и имеет низкую летальность (менее 1%), могут возникать интра- и послеоперационные осложнения как в раннем, так и в отдаленном периодах [8].

С 1976 г. как альтернатива хирургическому методу коррекции ДМПП на открытом сердце разрабатывается технология нового, менее травматичного метода — эндоваскулярного закрытия ДМПП. Первые эндоваскулярные операции выполнили King и Mills (1976).

Целью настоящей публикации является обсуждение случая успешного эндоваскулярного лечения пациентки с высокой легочной гипертензией высокого хирургического риска с длительно существующим большим ДМПП.

### Материал и методы

В Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии (ФЦ ССХ) была обследована и пролечена пациентка с высокой легочной гипертензией, возникшей за счет длительно существующего ВПС — ДМПП.

Клиническое и инструментальное обследование включало стандартную электрокардиограмму покоя, эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ); зондирование правого отдела сердца (ПОС) и легочной артерии (ЛА).

Хирургическое лечение включало рентген-эндоваскулярную имплантацию окклюдера ASD 40 мм трансфеморальным доступом. Послеоперационное динамическое наблюдение составило 15 мес.

Клиническое наблюдение и обсуждение. Пациентка И., 48 лет, поступила в ФЦ ССХ с жалобами на одышку, слабость, неритмичный пульс, цианоз губ. Из анамнеза: ВПС с детства, от оперативного лечения воздерживались родители. Самостоятельно родила 3 детей (две девочки и один мальчик, без ВПС). За последние 7 мес. состояние ухудшилось.

Данные эхокардиоскопии (ЭхоКС) при поступлении: Левый желудочек (ЛЖ): КДОлж — 53 мл; ИКДО — 31,5 мл/м<sup>2</sup>; КСОлж — 13 мл; ИКСО — 7,7 мл/м<sup>2</sup>; КДР — 4,2 см; КСР — 2,8 см; ФVsimpson — 70%. ПЖ: Базальный отдел — 5,4 см. Левое предсердие: ЛП — 4,2 см; ЛПдл — 6,5 см; ЛПшир — 4,2 см; Vлп — 65 мл; IVлп — 38,7 мл/м<sup>2</sup>. Правое предсердие: ППдл — 5,6 см; ППшир — 5,4 см. ВПС: ДМПП вторичный центральный 2,5 см, сброс переменный, аортальный край 0,9 см, нижний край 1,5 см, верхний край 1,5 см, длина МПП 5,3 см (рис. 1, 2). Дилатация ФК, ствола и ветвей ЛА. Регургитация на клапане ЛА 2-й степени. Дилатация правых камер сердца. Дилатация ЛП. Гипертрофия межжелудочковой перегородки. Глобальная сократительная способность миокарда в норме. Нарушений локальной сократимости ЛЖ не выявлено. Диастолическая функция ЛЖ нарушена по 1-му типу. Регургитация на митральном клапане 1-й степени. Регургитация на трикуспидальном клапане 2-й степени. Систолическое давление в ЛА 120 мм рт. ст. (IV ст.), НПВ 2,5 см. Перикард без особенностей.

В связи с наличием переменного сброса и оценки степени легочной гипертензии пациентке выполнено зондирование полостей сердца для решения вопроса о возможности (операбельности) лечения. Зондирова-

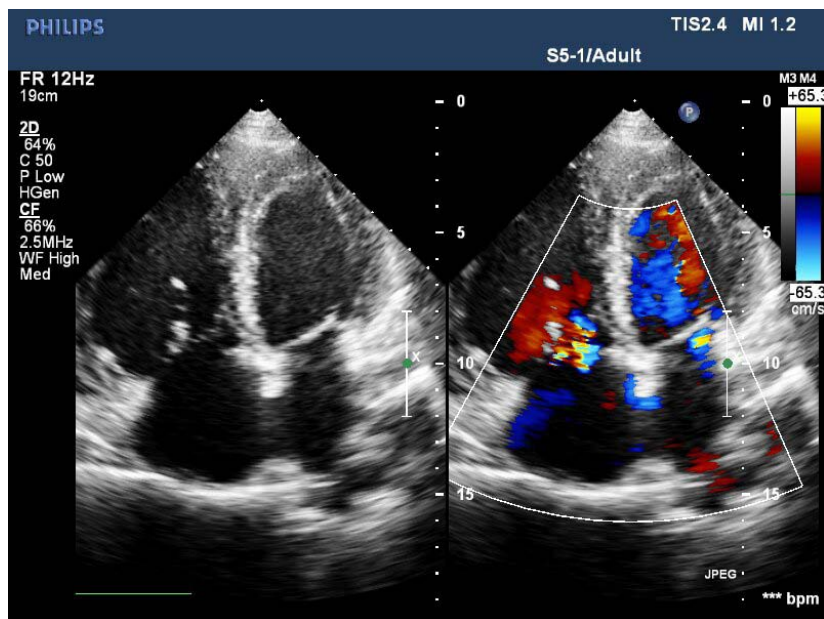


Рис. 1. ЭхоКС до имплантации окклюдера. ДМПП вторичный центральный 2,5 см, сброс переменный, аортальный край 0,9 см, нижний край 1,5 см, верхний край 1,5 см, длина МПП 5,3 см. ПП: ППдл — 5,6 см; ППшир — 5,4 см

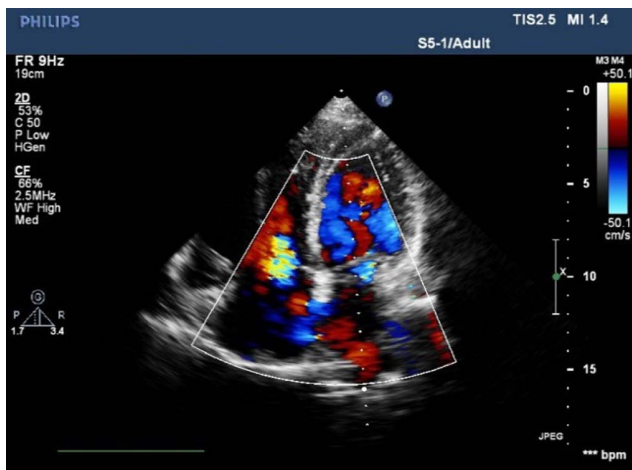


Рис. 2. ЭхоКГ, 4-камерная позиция. ДМПП вторичный центральный 2,5 см

ние ПОС и ЛА (манометрия, оксиметрия, ангиопульмонография).

Стандартным способом было проведено зондирование ПОС и ЛА со взятием проб крови из следующих отделов: верхняя полая вена, нижняя полая вена, легочная артерия, аорта, легочные вены. Согласно проведенному зондированию, был выявлен объемный кровоток с наличием лево-правого сброса, равного  $Q_p/Q_s=2,0/1$ . Давление в ЛА составило 59% от системного артериального давления (АД) (табл. 1). При этом снижения давления в ЛА при проведении последовательной пробы на подачу 100% кислорода и в/в эуфиллина не определялось (табл. 2). Учитывая, что давление в ЛА составило 59% от системного АД (ниже 70% от системного), тест-окклюзия баллоном ДМПП не проводилась ввиду нецелесообразности.

Таблица 1

**Исходные показатели гемодинамики при катетеризации правых отделов сердца (мм рт. ст.)**

ЛА	АО	Sat	ЧСС
97/35 (57)	164/99 (125)	96	73
97/33 (56)	163/98 (122)	94	70
98/33 (56)	157/92 (120)	95	75

Примечание: давление в ЛА и АО, Sat — сатурация, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

**Проба «100% кислород + эуфиллин внутривенно»**

	ЛА	АО	Sat	ЧСС
1 мин	96/33/57	161/94/120	100	93
2 мин	97/33/57	166/99/125	100	76
3 мин	95/33/55	170/105/134	100	80
5 мин	95/33/56	159/98/122	100	82

Также существуют разгрузочные девайсы — устройства, которые имеют вид окклюдера, но с наличием центрального отверстия для остаточного сброса крови слева направо. В данном случае также решено было отказаться от имплантации разгрузочного девайса ввиду наличия давления в ЛА ниже 70% от системного АД.

Учитывая данные инвазивного и неинвазивного методов исследования, пациентке решено было выполнить рентген-эндоваскулярное закрытие ДМПП путем имплантации классического 2-дискового окклюдера (РЭО ДМПП) [9].

РЭО ДМПП проводилась в условиях рентген-операционной стандартным трансфеморальным доступом.

В ДМПП имплантирован окклюдер ASD 40 мм (диаметр перешейка окклюдера). По данным интраоперационного ЭхоКГ: окклюдер установлен корректно, признаков остаточного сброса крови не выявлено (рис. 3).

Состояние после хирургического лечения было стабильное, переведена в отделение сразу из рентген-операционной. Через трое суток после РЭО ДМПП было выполнено контрольное ЭхоКГ. Состояние после имплантации окклюдера при ДМПП. Дефект закрыт герметично. КДОлж — 45 мл; ФВsimpson — 60%. Дилатация правых камер сердца. Неопределенное движение МЖП. Регургитация на трикуспидальном клапане 1,5-й степени. Систолическое давление в легочной артерии 83 мм рт. ст. Перикард без особенностей. Пациентка была выписана из стационара через трое суток в удовлетворительном состоянии. Спустя 15 мес. пациентке было выполнено плановое контрольное ЭхоКГ (рис. 4, 5). ЛЖ: КДОлж — 76 мл; ИКДО — 45,2 мл/м<sup>2</sup>; КСОлж — 25 мл; ИКСО — 14,9 мл/м<sup>2</sup>; КДР — 4,1 см; КСР — 2,7 см; ФВsimpson — 68%. ПЖ: Базальный отдел — 4,3 см; Средний отдел — 3,4 см. ЛП: ЛП — 4,6 см; ЛПдл — 4,6 см; ЛПшир — 4,4 см. ПП: ППдл — 5,3 см; ППшир — 3,4 см. Состояние после имплантации окклюдера при ДМПП. Дефект закрыт герметично. Дилатация

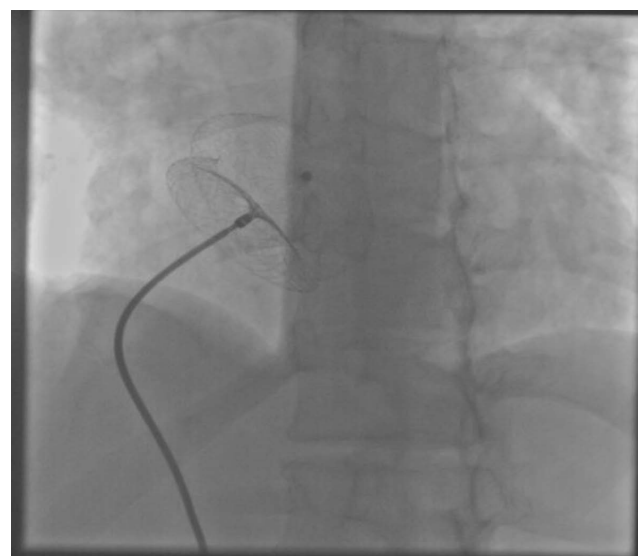


Рис. 3. РЭО ДМПП с имплантацией окклюдера 40 мм. Окклюдер ASD имплантирован в ДМПП. Доставляющее устройство — 14 Fr.

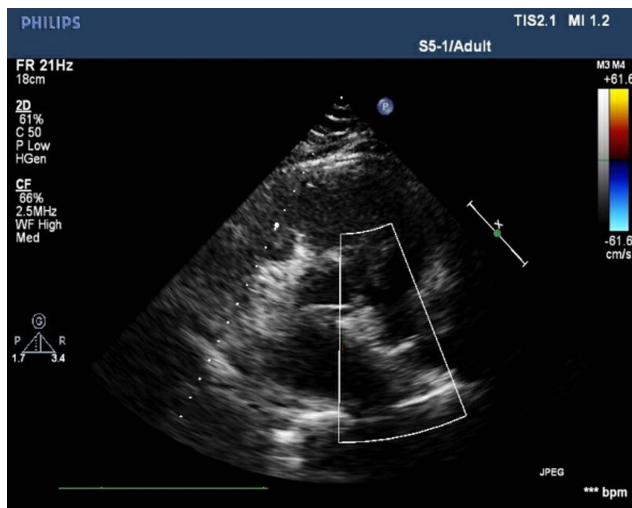


Рис. 4. ЭхоКС после РЭО, ДМПП (короткая ось)

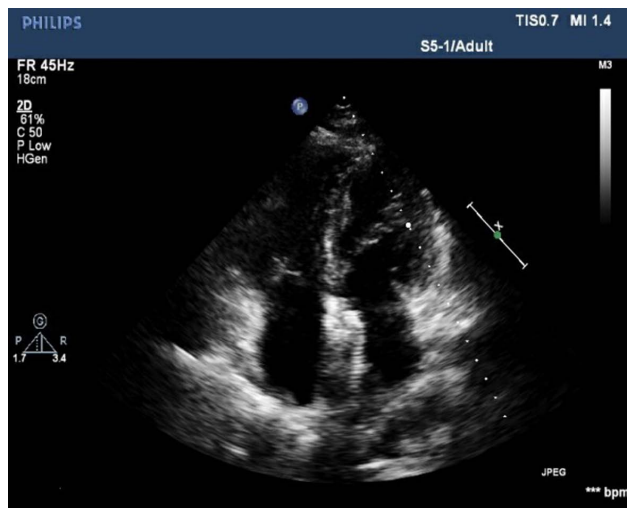


Рис. 5. ЭхоКС (4-камерная позиция)

ПП. Дилатация ФК, ствола и ветвей ЛА. Регургитация на клапане ЛА 1–2-й степени. Глобальная сократительная способность миокарда в норме. Нарушений локальной сократимости ЛЖ не выявлено. Диастолическая функция ЛЖ нарушена по 1-му типу. Аортальный клапан 3-створчатый. Градиент на перешейке нисходящей аорты 4,0 мм рт. ст. Регургитация на митральном клапане 1-й степени. Регургитация на трикуспидальном клапане 1-й степени. Систолическое давление в ЛА 46 мм рт. ст. Перикард без особенностей.

Спустя 15 мес. состояние после имплантации окклюдера при ДМПП. Дефект закрыт герметично. Систолическое давление в ЛА 46 мм рт. ст. Регургитация на трикуспидальном клапане 1-й степени.

ДМПП является простым ВПС и на сегодня не представляет трудностей для кардиохирурга. В более старшем возрасте в клинической симптоматике начинают преобладать признаки веноартериального сброса, в том числе и у взрослых. Но существуют запущенные ВПС, грозным осложнением которых является высокая легочная гипертензия. Безусловно, ПЖ длительное время в состоянии компенсировать возникшие гемодинамические проблемы, что сопровождается возрастанием его работы и постепенным развитием гипертрофии. Кардиохирургическое вмешательство при ВПС, осложненные высокой легочной гипертензией, часто требует тщательного отбора пациентов и их грамотного послеоперационного ведения. Высокий риск кардиохирургического вмешательства у пациентов с высокой легочной гипертензией часто осложнен также за счет сопутствующей патологии, что делает практически невозможным вариант открытой операции.

### Заключение

Легочная гипертензия как осложнение длительно существующего изолированного ДМПП является се-

рьезной проблемой, для устранения которой необходимо тщательное обследование и подготовка. Данные ЭхоКС, несмотря на сверхточную аппаратуру и навыки операторов, не могут дать достоверных данных о запущенности ДМПП и его последствиях. В первую очередь необходимо выполнить зондирование ПОС и ЛА с определением объемного кровотока и типа сброса крови. Именно прямая манометрия ПОС и ЛА позволяет точно дать оценку операбельности ДМПП с высокой легочной гипертензией.

Сегодня существуют два вида лечения: открытая операция — ушивание или пластика с искусственным кровообращением и рентген-эндоваскулярная окклюзия ДМПП путем имплантации специального устройства.

При ДМПП с высокой легочной гипертензией, больше 70% от системного давления, также существует метод эндоваскулярной имплантации «разгрузочных» окклюдеров. Это так называемый окклюдер с отверстием внутри устройства. В дальнейшем центральное отверстие также закрывается другим окклюдером.

При легочной гипертензии ниже 70% от системного давления при подходящей анатомии ДМПП рекомендована имплантация классического двухдискового устройства.

Данный клинический случай показывает хороший результат лечения у пациентов с ДМПП с высокой легочной гипертензией, что доказывают немногочисленные литературные данные [10].

Рентген-эндоваскулярное лечение ДМПП у пациентов с высокой легочной гипертензией путем имплантации окклюдирующего устройства является высокоэффективной и безопасной процедурой [10]. Основные преимущества данной методики состоят в том, что операция выполняется без наркоза, разреза и искусственного кровообращения и всегда есть возможность реимплантации, репозиционирования устройства [11].



## Литература

1. Бураковский В. И., Бокерия Л. А. Руководство по сердечно-сосудистой хирургии. 2-е изд. М.: Медицина; 1996: 768.
2. Nakamura F E, Hauck A. J., Nadas A. S. Atrial septal defects in infants. *Pediatrics*. 1964; 34: 101–106.
3. Шарыкин А. С. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. М.: Изд-во «Теремок»; 2005: 384.
4. Wang S. Y., Welch T. D., Elfenbein A., Kaplan A. V. Spontaneous Closure of a Secundum Atrial Septal Defect. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* 2018 Jan-Mar; 14(1): 60–62. DOI: 10.14797/mdcj-14-1-60.
5. Ghisla R. P., Hannon D. W., Meyer R. A., Kaplan S. Spontaneous closure of isolated secundum atrial septal defects in infants: an echocardiographic study. *Am. Heart J.* 1985 Jun; 109(6): 1327–1333.
6. Ishii M., Eto G., Tei C., Tsutsumi T., Hashino K., Sugahara Y., Hime-no W., Muta H., Furui J., Akagi T., Fukiyama R., Toyoda O., Kato H. Quantitation of the global right ventricular function in children with normal heart and congenital heart disease; a right ventricular myocardial performance index. *Pediatr. Cardiol.* 2000; 21: 416–421.
7. Brochu M.-C., Baril J.-F., Dore A., Juneau M., De Guise P., Mercier L. A. Improvement in exercise capacity in asymptomatic and mildly symptomatic adults after atrial septal defect percutaneous closure. *Circulation*. 2002; 106: 1821–1826.
8. Murphy J. G., Gersh B. J., McGoon M. D., Mair D. D., Porter C. J., Ilstrup D. M., McGoon D. C., Puga F. J., Kirklin J. W., Danielson G. K. Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect. Follow-up at 27 to 32 years. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1645–1650.
9. Sideris E. B., Sideris S. E., Thanopoulos B. D., Ehly R. L., Fowlkes J. P. Transvenous atrial septal defect occlusion by the buttoned device. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66(20): 1524–1526.
10. Zwijnenburg R. D., Baggen V. J. M., Geenen L. W., Voigt K. R., Roos-Hesselink J. W., van den Bosch A. E. The prevalence of pulmonary arterial hypertension before and atrial septal defect closure at adult age: A systematic review. *Am. Heart J.* 2018 Jul; 201: 63–71. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.03.020. Epub 2018 Apr 6.
11. Sideris E. B., Leung M., Yoon J. H., Chen C. R., Lochan R., Worms A. M., Rey C., Meier B. Occlusion of large atrial septal defects with a centering buttoned device: early clinical experience. *Am. Heart J.* 1996 Feb; 131(2): 356–359.

Поступила 15.10.2018  
Received October 15.2018

## Информация о вкладе авторов

- Корж Д. А. — написание статьи.  
Самко А. Н. — руководство научной темой статьи, окончательное утверждение статьи для печати.  
Горбунов М. Г. — ведение и корректировка клинического материала.  
Ларионов А. А. — подбор и подготовка клинических исследований пациента.  
Гапонов Д. П. — подготовка и изыскание научных материалов.  
Агафонов Д. В. — ведение и наблюдение за пациентом, участие в написании статьи.  
Тарасов Д. Г. — руководство и корректировка научно-практической тематики.

## Сведения об авторах

**Корж Дмитрий Андреевич\***, врач-хирург отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
E-mail: dikorsh@mail.ru.

**Самко Анатолий Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии.

**Горбунов Михаил Геннадьевич**, заведующий отделением рентген-хирургических методов диагностики и лечения, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ларионов Анатолий Александрович**, врач сердечно-сосудистый хирург отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
E-mail: lariov@mail.ru.

## References

1. Burakovsky V. I., Bockeria L. A. A guide to cardiovascular surgery. 2nd ed. Moscow: Medicine; 1996: 768 (In Russ).
2. Nakamura F E, Hauck A. J., Nadas A. S. Atrial septal defects in infants. *Pediatrics*. 1964; 34: 101–106.
3. Sharykin A. S. Congenital heart disease. A guide for pediatricians, cardiologists, neonatologists. Moscow: Teremok. 2005: 384.
4. Wang S. Y., Welch T. D., Elfenbein A., Kaplan A. V. Spontaneous Closure of a Secundum Atrial Septal Defect. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* 2018 Jan-Mar; 14(1): 60–62. DOI: 10.14797/mdcj-14-1-60.
5. Ghisla R. P., Hannon D. W., Meyer R. A., Kaplan S. Spontaneous closure of isolated secundum atrial septal defects in infants: an echocardiographic study. *Am. Heart J.* 1985 Jun; 109(6): 1327–1333.
6. Ishii M., Eto G., Tei C., Tsutsumi T., Hashino K., Sugahara Y., Hime-no W., Muta H., Furui J., Akagi T., Fukiyama R., Toyoda O., Kato H. Quantitation of the global right ventricular function in children with normal heart and congenital heart disease; a right ventricular myocardial performance index. *Pediatr. Cardiol.* 2000; 21: 416–421.



**Гапонов Дмитрий Прохорович**, врач-хирург отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
E-mail: gaponovdp@gmail.com.

**Агафонов Дмитрий Владимирович**, врач-кардиолог кардиохирургического отделения № 1, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Тарасов Дмитрий Георгиевич**, кардиоторакальный хирург, главный врач, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### Information about the authors

**Dmitry A. Korzh\***, M.D., Surgeon, Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation.  
E-mail: dikorsh@mail.ru.

**Anatoly N. Samko**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endovascular Diagnostics and Treatment, Research

Institute of Clinical Cardiology n. a. A. L. Myasnikov, National Medical Research Cardiology Center.

**Mikhail G. Gorbunov**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation.

**Anatoly A. Larionov**, M.D., Cardiovascular Surgeon, Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation.  
E-mail: lariono@mail.ru.

**Dmitry P. Gaponov**, M.D., Surgeon, Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation.  
E-mail: gaponovdp@gmail.com.

**Dmitry V. Agafonov**, M.D., Cardiologist, Department of Cardiac Surgery No. 1. Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation.

**Dmitry G. Tarasov**, M.D., Cardio-Thoracic Surgeon, Chief Physician of the Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation.

# ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ/ SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-143-147>  
УДК 616.132.2-008.64-036.11-039.74-037



## БЛИЖАЙШИЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ, ДОСТАВЛЕННЫХ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ В СОСУДИСТЫЙ ЦЕНТР С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ БЕЗ СТОЙКОГО ПОДЪЕМА ST

А. А. Харитонов<sup>1,2</sup>, О. А. Штегман<sup>1\*</sup>

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

<sup>2</sup>Красноярская станция скорой медицинской помощи,  
660131, Российская Федерация, Красноярск, пр. Metallurgov, 2К

**Цель:** ранние исходы у больных, доставляемых бригадами скорой медицинской помощи в сосудистый центр с подозрением на острый коронарный синдром без подъема ST.

**Материал и методы.** Изучены медицинские документы у 396 пациентов с подозрением на острый коронарный синдром без подъема ST. Проводился телефонный опрос пациентов или их родственников в ближайшие 2 мес. после вызова бригады скорой медицинской помощи.

**Результаты.** Среди пациентов с подозрением на острый коронарный синдром без подъема ST, доставленных в сосудистый центр, только в 30,6% случаев в стационаре подтверждается диагноз. У кардиологов сосудистого центра основой для исключения острого коронарного синдрома без подъема ST является изучение клинических данных и электрокардиограммы. В ближайшие 2 мес. среди пациентов, которым кардиолог сосудистого центра исключил наличие острого коронарного синдрома, 6,4% вызывают скорую медицинскую помощь повторно, 2% госпитализируются в сосудистый центр с острым коронарным синдромом, 2,4% пациентов умирают на дому.

**Заключение.** В реальной клинической практике недостаточно широко используется оценка маркеров некроза при подозрении на острый коронарный синдром без подъема ST.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, диагностика, исходы, госпитализация, скорая медицинская помощь

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Для цитирования:** Харитонов А. А., Штегман О. А. Ближайшие исходы у пациентов, доставленных скорой медицинской помощью в сосудистый центр с подозрением на острый коронарный синдром без стойкого подъема ST. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 143–147. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-143-147>

## EARLY OUTCOMES IN PATIENTS WITH SUSPECTED ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT PERSISTENT ST ELEVATION, TRANSPORTED TO A VASCULAR CENTER BY AMBULANCE

A. A. Kharitonov<sup>1,2</sup>, O. A. Shtegman<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University n. a. Professor V. F. Vojno-Yasenetsky,  
1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Ambulance Station,  
2K, Metallurgov ave., Krasnoyarsk, 660131, Russian Federation

**The aim** was to study early outcomes in patients with suspected acute coronary syndrome without ST elevation who were transported by emergency to the vascular center.

**Material and Methods.** We studied medical records from 396 patients with suspected acute coronary syndrome without ST elevation. A telephone survey of patients or their relatives was conducted within two months after the emergency call.

**Results.** In-hospital diagnosis of acute coronary syndrome was confirmed only in 30.6% of patients with suspected acute coronary syndrome without ST elevation admitted to the vascular center. Cardiologists in the vascular center were ruling out diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation based on data of clinical examination and electrocardiography. During the following two months, 6.4% of the patients with ruled out diagnosis of acute coronary syndrome called emergency again; 2% of the patients were admitted with acute coronary syndrome to the vascular center; and 2.4% of the patients died at home.

**Conclusion.** In real clinical practice, the assessment of myocardial necrosis biomarkers has been used not enough in cases of suspected acute coronary syndrome without ST elevation.

**Keywords:** acute coronary syndrome, diagnosis, outcomes, hospitalization, emergency

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Kharitonov A. A., Shtegman O. A. Early Outcomes in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome Without Persistent ST Elevation, Transported to a Vascular Center by Ambulance. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 143–147. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-143-147>

## Введение

Подозрение на острый коронарный синдром (ОКС) является обязательным показанием для медицинской эвакуации пациента в сосудистый центр. Но в стационаре происходит уточнение диагноза, и у части пациентов не находится повода для госпитализации. Диагностика ОКС без стойкого подъема ST (ОКСбпST) трудна, включает широкий круг заболеваний, в том числе достаточно редких [1]. При этом крайне важно точно установить прогноз развития неблагоприятных событий. Переоценка тяжести ложится бременем на здравоохранение, а недооценка приводит к дополнительным расходам, инвалидизации и смерти пациентов. В нашей стране продолжаются споры в отношении места и способов оценки риска таких больных [2]. Целью нашего исследования явилось изучение в реальной клинической практике ранних исходов у пациентов с подозрением на ОКСбпST, доставленных бригадой скорой медицинской помощи, в зависимости от факта госпитализации.

## Материал и методы

В исследование было включено 396 пациентов с подозрением на ОКСбпST, которые были доставлены бригадами скорой медицинской помощи (СМП) в сосудистый центр Красноярска. Подозрение на ОКС высказывалось специалистом СМП после анализа клинической картины, оценки физикальных данных и данных электрокардиограммы. У включенных в исследование пациентов проводилось изучение сведений, указанных в карте вызова СМП, карт стационарного больного (в случае госпитализации), а также телефонный опрос пациентов или их родственников в ближайшие 2 мес. после вызова бригады СМП. При телефонном опросе оценивались факты повторных вызовов, смерти и госпитализации в течение 2 мес. с момента первого обращения за помощью. В 1-ю группу вошли пациенты, госпитализированные в сосудистый центр, во 2-ю группу — не госпитализированные пациенты. Среди пациентов 2-й группы были лица, которые приняли решение подписать отказ от госпитализации уже в приемном отде-

лении стационара после разговора с кардиологом стационара, и те пациенты, у которых кардиолог стационара не нашел повода для госпитализации.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 for Windows. Согласно с нормальным законом распределения выборки определялось с использованием критерия Шапиро — Уилкса. При нормальном законе распределения анализ основывался на t-критерии Стьюдента, данные представлялись в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое значение,  $SD$  — стандартное отклонение. При отсутствии нормального распределения использовался критерий Манна — Уитни при анализе независимых групп. Данные в этом случае представлены в виде  $Me [LQ;UQ]$ , где  $Me$  — медиана, а  $LQ$  и  $UQ$  — нижний и верхний квартиль. Качественные признаки представлены процентами. Сравнение качественных признаков происходило с использованием критерия  $\chi^2$ . Статистическая значимость уровня различий определялась при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Из 396 пациентов, доставленных с подозрением на ОКСбпST, 145 (36,6%) больных были госпитализированы (51% — мужчины, средний возраст составил  $67,3 \pm 12,4$  года). Из госпитализированных у 113 (77,9%) пациентов выполнена коронароангиография, в 69 случаях выявлены значимые атеросклеротические поражения коронарных артерий, потребовавшие проведения реваскуляризации. У 125 (86%) пациентов был определен уровень маркеров некроза миокарда (преимущественно МВ-КФК). У 121 пациента (83,4%) было подтверждено наличие ОКСбпST, при этом у 63 больных в последующем диагностирован острый инфаркт миокарда, у 58 — нестабильная стенокардия. Следует отметить, что диагноз нестабильной стенокардии был выставлен 17 (29%) пациентам без изменений электрокардиограммы (ЭКГ), повышения уровня маркеров некроза при отсутствии изменения коронарных артерий. Диагноз был выставлен клинически на основании наличия непродолжительного приступа давящей

или жгучей боли за грудиной. У оставшихся 24 пациентов (16,6%) ОКС не был подтвержден, но выявлены другие заболевания, требующие госпитализации.

Для верификации диагноза у больных ОКС с неизменными коронарными артериями целесообразно проводить визуализирующие тесты [3], которые не были выполнены ни в одном подобном случае. Это можно объяснить тем, что, исключив ОКС у пациента, придется к нему применить более дешевый тариф, а это невыгодно стационару. Таким образом, в 29% случаев диагноз нестабильной стенокардии в сосудистом центре остается не доказанным. Это требует создания специального тарифа на случай госпитализации пациента с подозрением на ОКСбпСТ и исключения в последующем данного диагноза.

251 (63,4%) доставленный в сосудистый центр пациент не был госпитализирован в связи с тем, что у 230 пациентов (58,1%) не найден повод для госпитализации, 21 пациент (5,3%) подписал информированный отказ от госпитализации (44% — мужчины, средний возраст составил  $63,4 \pm 14,6$  года).

При сопоставлении возрастно-половых показателей двух групп (табл. 1) существенных отличий в половом составе не обнаружено, но госпитализированные пациенты оказались старше почти на 4 года. Клиническая оценка проявлений заболевания и предшествующих состояний

показала, что пациенты 1-й группы чаще имели в анамнезе операции реваскуляризации. У пациентов данной группы боль в грудной клетке в 3 раза чаще провоцировалась физической нагрузкой, но почти в 2 раза реже боли возникали в покое. Эпизоды холодного пота появлялись в 14 раз чаще у госпитализированных больных. При этом положительный эффект от применения нитратов среди тех, кто ими пользовался, чаще наблюдался у больных 2-й группы.

Таким образом, при формировании мнения о генезе клинических проявлений у пациента, доставленного СМП с подозрением на ОКСбпСТ в сосудистый центр, кардиолог стационара, вероятно, учитывает наличие реваскуляризации в анамнезе, связь болей с физической нагрузкой и наличие эпизодов холодного пота. Несомненно, что клиническая характеристика должна быть ведущей отправной точкой в принятии решения о госпитализации больного с болью в грудной клетке. Так, американские исследователи [4] показали, что наличие потливости у больного с подозрением на ОКС способно уменьшать задержку госпитализации.

При сопоставлении объема и результата обследований у больных двух групп (табл. 2) установлено, что у больных 1-й группы депрессии ST выявлялись в 2,4 раза чаще, а отрицательные зубцы T в 10 раз чаще. Оцен-

Таблица 1

**Частоты выявления различных клинических параметров у пациентов с подозрением на ОКСбпСТ, доставленных бригадой скорой медицинской помощи, в зависимости от факта госпитализации**

Параметры	1-я группа (n=145)	2-я группа (n=251)	p
Возраст, лет	$67,3 \pm 12,4$	$63,4 \pm 14,6$	0,034
Доля лиц мужского пола, %	51	44	0,18
Перенесенный ранее инфаркт миокарда, %	34	27	0,24
Перенесенная ранее реваскуляризация миокарда, %	30	21	0,04
Провокация приступа болей ходьбой, %	49	16	<0,001
Возникновение боли в покое, %	46	81	<0,001
Загрудинная локализация боли, %	94	99	0,07
Давящий или жгучий характер боли, %	83	92	0,054
Эпизоды холодного пота, %	28	2	<0,001
Положительный эффект нитроглицерина среди тех, кто его использует, %	63	96	<0,001

Таблица 2

**Частоты выполнения дополнительных методов обследования и их результатов у пациентов с подозрением на ОКСбпСТ, доставленных бригадой скорой медицинской помощи, в зависимости от факта госпитализации**

Обследование	1-я группа (n=145)	2-я группа (n=251)	p
Результаты выполнения электрокардиографии			
Депрессии сегмента ST на электрокардиограмме, %	24	10	<0,001
Полная блокада правой ножки пучка Гиса, %	7	2	0,1
Полная блокада левой ножки пучка Гиса, %	10	7	0,5
Выявление отрицательного T, %	40	4	<0,001
Другие обследования			
Оценка маркеров некроза миокарда, %	86	6	<0,001
Коронароангиография, %	78	0	-



Таблица 3

**Частоты наступления исходов в ближайшие 2 мес. у пациентов с подозрением на ОКСбпСТ, доставленных бригадой скорой медицинской помощи, в зависимости от факта госпитализации**

Обследование	1-я группа (n=145)	2-я группа (n=251)	p
Повторные вызовы СМП по поводу подозрения на ОКС, %	2,1	6,4	0,054
Госпитализация по поводу ОКС, %	2	2	1
Смерть, %	3,4	2,4	0,56
Потребность в экстренной помощи или смерть, %	5,5	8,8	0,23

ка маркеров некроза осуществлялась у 86% пациентов 1-й группы и только у 6% пациентов 2-й группы (отличие в 14 раз). Среди госпитализированных больных частота выполнения коронароангиографии составила 78%. У больных 2-й группы коронароангиография не проводилась ни в одном случае.

Столь низкий процент исследования маркеров некроза при подозрении на ОКСбпСТ у пациентов, которых не госпитализировали, вероятнее всего, связан с невозможностью длительного пребывания больных в приемном отделении без осуществления госпитализации. Данная проблема, на наш взгляд, будет постепенно решаться по мере открытия в крупных многопрофильных стационарах отделений СМП. Однако это может занять десятилетия.

Анализ двухмесячных исходов у больных двух групп (табл. 3) показал лишь наличие тенденции преобладания повторных вызовов СМП среди пациентов 2-й группы, что, несомненно, связано с тем, что у части пациентов сохранялись проявления, которые вызывали опасение вероятности наличия ОКСбпСТ как у пациентов, так и специалистов СМП. Отличия в частоте наступления летального исхода за двухмесячный период оказались статистически незначимыми. Так, в группе госпитализированных пациентов умерли 5 (3,4%) человек, а в группе не госпитализированных — 6 (2,4%) больных.

Интерес ученых всего мира постепенно смещается в сторону изучения возможностей стратификации риска пациента еще на догоспитальном этапе. Коэффициент корреляции между определением тропонина догоспитально и в условиях стационара может достигать 0,997 [5]. В недавно проведенном в Нидерландах исследовании [6] у пациентов с подозрением на ОКСбпСТ качественная оценка тропонина на догоспитальном этапе уменьшила риск больших сосудистых событий среди пациентов, первично стратифицированных в группу низкого риска, в 2,3 раза. В отечественном здравоохранении также есть опыт догоспитального исследования такого маркера некроза, как белок, связывающий жирные кислоты [7], оказавший влияние на принятие решения о необходимости проведения экстренной коронарографии у больных с подозрением на ОКСбпСТ. Вероятно, чтобы улучшить оценку прогноза при подозрении на ОКСбпСТ и обоснованность принятия решений, необходимо проводить исследование маркеров некроза миокарда на догоспитальном этапе, а в сосудистых центрах сформировать тарифы на проведение экстренного исследования коронарных артерий в амбулаторных условиях (без госпитализации).

## Выводы

1. Среди пациентов с подозрением на ОКСбпСТ, доставленных в сосудистый центр, только в 30,6% случаев в стационаре подтверждается диагноз.

2. При исключении ОКСбпСТ кардиологи сосудистого центра редко (6% случаев) прибегают к выполнению исследования маркеров некроза миокарда и никогда не выполняют коронароангиографию. Основой для подтверждения наличия ОКС обычно является наличие реперфузии миокарда в анамнезе больного, связь возникновения болей с физической нагрузкой и наличие эпизодов холодного пота, а также выявление депрессий ST и отрицательных зубцов T на электрокардиограмме.

3. В ближайшие 2 мес. среди пациентов, которым кардиолог сосудистого центра исключил наличие ОКС, 6,4% вызывают СМП повторно, 2% госпитализируются в сосудистый центр с ОКС и 2,4% умирают на дому.

## Литература

1. Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Рябова Т. Р., Кручинкина Е. В., Гундерина К. И., Баталов Р. Е., Рябов В. В. Случай псевдокоронарного варианта клинического течения воспалительной вирусной кардиомиопатии. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2015; 30(4): 60–65. DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2015-30-4-60-65>
2. Штерман О. А., Петрова М. М., Марков В. А. Результаты обсуждения проблем использования маркеров некроза миокарда в рамках Российского национального конгресса кардиологов (20–23 сентября 2016 года). *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 106(4): 81–85. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-81-85.
3. Roffi M., Patrono C., Collet J. P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J. J., Borger M. A., Brotons C., Chew D. P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R. F., Windecker S.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37(3): 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
4. Zègre-Hemsey J. K., Burke L. A., DeVon H. A. Patient-reported symptoms improve prediction of acute coronary syndrome in the emergency department. *Res. Nurs. Health.* 2018 Aug 31. DOI: 10.1002/nur.21902 [Epub ahead of print].
5. Venturini J. M., Stake C. E., Cichon M. E. Prehospital point-of-care testing for troponin: are the results reliable? *Prehosp. Emerg. Care.* 2013; 17(1): 88–91. DOI: 10.3109/10903127.2012.717166.
6. Van Dongen D. N., Fokkert M. J., Tolsma R. T., Badings E. A., van der Sluis A., Slingerland R. J., van 't Hof A. W. J., Ottervanger J. P. Value of Prehospital Troponin Assessment in Suspected Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2018

Aug 20. pii: S0002-9149(18)31620-5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.07.037 [Epub ahead of print].

7. Ярошно Н. Н., Большакова И. А., Балабушевич А. В., Новикова М. С., Николаев К. Ю. Оценка эффективности ранней стратификации риска с применением сердечного белка, связывающего жирные кислоты, у больных с подозрением на острый коронарный синдром без подъема сегмента ST в условиях скорой медицинской помощи. *Врач скорой помощи*. 2013; 6: 21–25.

## References

1. Gombozhapova A. E., Rogovskaya Yu. V., Ryabova T. R., Kruchinkina E. V., Gunderina K. I., Batalov R. E., Ryabov V. V. A clinical case of pseudocoronary scenario of inflammatory viral cardiomyopathy. *Siberian Medical Journal*. 2015; 30(4): 60-65. DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2015-30-4-60-65> (In Russ).
2. Shtegman O. A., Petrova M. M., Markov V. A. The discussion of the problems of the use of markers of myocardial necrosis in the framework of the russian national congress of cardiology (September 20–23, 2016). *Siberian Medical Review*. 2017; (4): 81-85. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-81-85 (In Russ).
3. Roffi M., Patrono C., Collet J. P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J. J., Borger M. A., Brotons C., Chew D. P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen S. E., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R. F., Windecker S.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37(3): 267-315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
4. Zègre-Hemsey J. K., Burke L. A., De Von H. A. Patient-reported symptoms improve prediction of acute coronary syndrome in the emergency department. *Res. Nurs. Health*. 2018 Aug 31. DOI: 10.1002/nur.21902 [Epub ahead of print].
5. Venturini J. M., Stake C. E., Cichon M.E. Prehospital point-of-care testing for troponin: are the results reliable? *Prehosp. Emerg. Care*. 2013; 17(1): 88-91. DOI: 10.3109/10903127.2012.717166.
6. Van Dongen D. N., Fokkert M. J., Tolsma R. T., Badings E. A., van der Sluis A., Slingerland R. J., van 't Hof A. W. J., Ottervanger J.P. Value of Prehospital Troponin Assessment in Suspected Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2018 Aug 20. pii: S0002-9149(18)31620-5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.07.037 [Epub ahead of print].
7. Yarohno N. N., Bolshakova I. A., Balabushevich A. V., Novikova M. S., Nikolaev K. Yu. Assessment of the effectiveness of early risk stratification using a new cardiac marker — heart protein,

fatty acid binding, in patients with suspected acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Vrach skoroj pomoshchi*. 2013; 6: 21-25 (In Russ).

Поступила 30.09.2018  
Received September 30.2018

## Информация о вкладе авторов

Харитонов А. А. — набор материала исследования, заполнение базы данных, анализ данных, статистический анализ и интерпретация, написание статьи.

Штегман О. А. — руководство научной темой исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение статьи для печати.

## Сведения об авторах

**Харитонов Александр Александрович**, ассистент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф, скорой помощи с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач в составе общепрофильной бригады скорой медицинской помощи.  
E-mail: alexkhoff@mail.ru.

**Штегман Олег Анатольевич\***, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф, скорой помощи с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
E-mail: cvb2@list.ru.

## Information about the authors

**Alexander A. Kharitonov**, Assistant Professor at the Department of Healthcare Mobilization Training, Disaster Medicine, and Ambulance Service with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University n. a. Professor V. F. Voyno-Yasenetsky; Physician Member of the Ambulance Team.  
E-mail: alexkhoff@mail.ru.

**Oleg A. Shtegman\***, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Healthcare Mobilization Training, Disaster Medicine, and Ambulance Service with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University n. a. Professor V. F. Voyno-Yasenetsky.  
E-mail: cvb2@list.ru.



## ОТНОШЕНИЕ К СВОЕМУ ЗДОРОВЬЮ И СТРЕСС В СЕМЬЕ В ОТКРЫТОЙ ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ВЗАИМОСВЯЗИ

А. М. Акимов<sup>1, 2</sup>, М. М. Каюмова<sup>1, 2\*</sup>, В. В. Гафаров<sup>2</sup>, В. А. Кузнецов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, 630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

**Цель:** определение ассоциаций стресса в семье и отношения к своему здоровью у мужчин и женщин открытой городской популяции.

**Материал и методы.** Для проведения одномоментного эпидемиологического исследования в открытой городской популяции методом «случайных чисел» была сформирована репрезентативная выборка населения из избирательных списков граждан Центрального административного округа г. Тюмени в количестве 2000 человек, по 250 человек в каждой половозрастной группе (25–34, 35–44, 45–54, 55–64 года). Исследование было проведено с откликом 77,7% (среди мужчин — 85,0%, среди женщин — 70,3%) по жестко стандартизованным эпидемиологическим методикам. В рамках кардиологического скрининга по алгоритмам программы Всемирной организации здравоохранения MONICA-MOPSY был проведен опрос по анкете «Знание и отношение к своему здоровью», проанализированы некоторые параметры отношения населения к своему здоровью и стресса в семье.

**Результаты.** В целом в тюменской популяции женщины демонстрировали более ответственное отношение к своему здоровью. При наличии стресса в семье готовность к неотложным мерам при болях или неприятных ощущениях в области сердца была неоднозначной. Обсуждаемый показатель был выше среди женщин при наличии одного или частых конфликтов в семье в течение последних 12 мес., а также при отсутствии условий для домашнего отдыха. У мужчин в условиях стресса в семье (при наличии нескольких конфликтов в течение последних 12 мес.) была выявлена тенденция к регулярным посещениям врача.

**Заключение.** Анализ изучения факторов хронического социального стресса в связи с отношением к профилактике болезней сердца в открытой популяции показал, что программа первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний кроме информационных технологий должна включать коррекцию факторов хронического социального стресса, в частности, стресса в семье среди мужчин и женщин трудоспособного возраста.

**Ключевые слова:** эпидемиологическое исследование, открытая популяция, профилактика, стресс в семье, болезни сердца

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Для цитирования:** Акимов А. М., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Отношение к своему здоровью и стресс в семье в открытой городской популяции: распространенность, взаимосвязи. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 148–153. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-148-153>

## ATTITUDE TO PREVENTION OF HEART DISEASES AND STRESS IN THE FAMILY IN THE OPEN CITY POPULATION: PREVALENCE AND INTERRELATIONS

A. M. Akimov<sup>1, 2</sup>, M. M. Kayumova<sup>1, 2\*</sup>, V. V. Gafarov<sup>2</sup>, V. A. Kuznetsov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific Research Institute of Therapy and Prevention Medicine, Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

**Objective:** to determine the associations of attitudes towards their health and family stress in men and women of an open urban population.

**Material and Methods.** To carry out a one-stage epidemiological study on an open urban population using the “random numbers” method, a representative sample of the population was drawn from the electoral lists of citizens of the Central Administrative District of Tyumen in the number of 2000 people, 250 people in each sex-age group (25–34, 35–44, 45–54, 55–64 years). The study was conducted with a response rate of 77.7% (85.0% among men and 70.3% among women) according to rigidly standardized epidemiological methods. As part of the cardiological screening for the WHO MONICA-MOPSY program algorithms, a survey was conducted on the “Knowledge and Attitude to Your Health” questionnaire, and some parameters of the population’s attitude to their health and family stress were analyzed.

**Results.** In general, in the Tyumen population, women demonstrated a more responsible attitude towards their health. In the presence of stress in the family, readiness for urgent measures in case of pain or discomfort in the heart area was ambiguous: higher among women in an emergency situation (with one or frequent conflicts in the family during the last 12 months, and also in the absence of conditions for home recreation), and vice versa, in the situation of recurring conflicts (with several conflicts in the family during the last 12 months), the tendency to regular visits to the doctor under stress was observed among men.

**Conclusion.** Analysis of the factors of chronic social stress in relation to the attitude towards the prevention of heart disease in the open population showed that the program of primary prevention of CVD, in addition to information technologies, should include correction of factors of chronic social stress, in particular, stress in the family among men and women of working age.

**Keywords:** epidemiological study, open population, prevention, stress in the family, heart disease

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Akimov A. M., Kayumova M. M., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A.. Attitude to Prevention of Heart Diseases and Stress in the Family in the Open City Population: Prevalence and Interrelations. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 148–153. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-148-153>

## Введение

Современные исследования и психологическая практика показывают, что стресс оказывает существенное влияние на разные стороны как физического, так и психического здоровья человека [1–4]. Хронический стресс в семье и на работе признан одной из основных причин формирования психосоциальных факторов (ПСФ) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В научной литературе представлены убедительные данные о значительном влиянии ПСФ на развитие ССЗ [5–7]. Одним из значимых факторов риска (ФР) в современном обществе является стресс в семье. Обсуждаемый показатель может быть легко измерен с помощью общепринятых опросников на самозаполнение, в частности, по алгоритмам анкеты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «МОНИКА-психосоциальная» [8].

Анализ научной литературы, а также предварительные исследования на тюменской популяции показали, что у мужчин молодого возраста 25–34 лет чаще, чем у женщин той же возрастной категории, происходили изменения в семейном положении. Вместе с тем в возрасте 55–64 года ситуация менялась на противоположную — у женщин старшего возраста было выявлено больше изменений в семейном положении, чем в мужской популяции [8–10]. Исследования, в которых рассматривалась роль стресса в семье, достаточно полно отражают разницу в поведении лиц разного пола в отношении своего здоровья и переключаются с эмпирическими исследованиями в социальной психологии [11]. Отношение к своему здоровью, профилактике и лечению ССЗ в различных группах населения изучалось во многих отечественных исследованиях, однако такие исследования были связаны преимущественно с мужскими популяциями, а также

другими ПСФ вне взаимосвязи с параметрами стресса в семье [3, 12, 13]. Необходимость изучения указанных параметров обусловлена низкой эффективностью профилактических программ, планирование и разработка которых проводились преимущественно в рамках биомедицинской модели здоровья и здравоохранения [5, 8].

Цель исследования: определение ассоциаций стресса в семье и отношения к своему здоровью у мужчин и женщин открытой городской популяции.

## Материал и методы

Для проведения одномоментного эпидемиологического исследования по жестко стандартизованным эпидемиологическим методикам на открытой городской популяции репрезентативная выборка была сформирована из избирательных списков населения Центрального административного округа г. Тюмени. Первоначально в исследуемую группу методом случайных чисел вошло 2000 человек в восьми половозрастных категориях по десятилетиям жизни, отклик составил 77,7% (среди мужчин — 85,0%, среди женщин — 70,3%). В рамках кардиологического скрининга по анкете «Знание и отношение к своему здоровью» программы ВОЗ «пси-МОНИКА» был проведен опрос на самозаполнение. В анализ исследования вошли некоторые данные, соответствующие параметрам хронического социального стресса (стресса в семье) и объективно-субъективного показателя здоровья (отношение к профилактике болезней сердца) [8].

Анкета ВОЗ «пси-МОНИКА» «Знание и отношение к своему здоровью» включала 33 вопроса-утверждения, касающихся самооценки здоровья, отношения к своему здоровью и профилактике заболеваний, поведенческих факторов риска, а также стресса в семье и на рабочем



месте. В настоящее исследование были включены те вопросы-утверждения по параметрам отношения к своему здоровью и стресса в семье, ассоциации между которыми оказались статистически значимыми для тюменской популяции.

Так, оценка отношения населения к своему здоровью в данном исследовании определялась по одному вопросу-утверждению: «Одним из нарушений здоровья у человека среднего возраста являются болезни сердца. Существуют различные мнения о них. Какое мнение для Вас наиболее приемлемое?». Вопрос-утверждение по отношению к своему здоровью содержал 4 варианта ответов: а) Я регулярно проверяюсь у врача независимо от того, чувствую ли я какие-либо боли или неприятные ощущения в области сердца; б) При появлении любой боли или неприятного ощущения в области сердца я обратился бы к врачу; в) При появлении сильной боли или неприятного ощущения в области сердца я обратился бы к врачу, но не обратился бы при их слабой выраженности; г) Даже при появлении сильной боли или неприятного ощущения в области сердца я не обратился бы к врачу.

Оценка стресса в семье в настоящем исследовании проводилась по двум вопросам-утверждениям: 1. Были ли у Вас в семье серьезные конфликты в течение последних 12 мес.? (1.1. Не было; 1.2. Был один; 1.3. Несколько; 1.4. Бывает часто); 2. Мешает ли Вам что-нибудь спокойно отдохнуть дома? (2.1. Нет; 2.2. Да).

Анализ статистических данных проводился по программе IBM SPSS Statistics 21.0. Для стандартизации показателей по возрасту применялся прямой метод стандартизации с использованием структуры городского населения

Российской Федерации (данные переписи населения) 25–64 лет. Статистическая значимость различий показателей между группами проверялась с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

В таблице представлено отношение мужчин и женщин среднеурбанизированного сибирского города к своему здоровью при каких-либо нарушениях со стороны сердечно-сосудистой системы в целом и в состоянии хронического социального стресса — стресса в семье.

Согласно представленным данным, независимо от наличия стресса в семье гендерные различия относительно мнения населения о необходимых превентивных либо неотложных действиях при наличии болей в области сердца выявлялись по двум позициям. Анализ показал более адекватное отношение женщин к своему здоровью по сравнению с мужчинами. Существенно больше женщин (32,6%), чем мужчин (27,9%) открытой городской популяции были готовы обратиться за медицинской помощью при появлении неприятного ощущения либо любой боли в области сердца,  $p < 0,05$ .

При появлении сильной боли или неприятного ощущения в области сердца женщины не стали бы обращаться к врачу существенно реже, чем мужчины (3,1 и 6,1% соответственно,  $p < 0,01$ ). Иными словами, у женщин в 2 раза реже встречалась неадекватная стратегия реагирования на сильную боль или неприятное ощущение в области сердца.

При наличии разных вариантов стресса в семье наблюдалась разнонаправленная тенденция в отношении

## Таблица

### Ассоциации некоторых параметров отношения к своему здоровью и стресса в семье в открытой городской популяции, гендерные различия

Вопрос/отношение	Одним из нарушений здоровья у человека среднего возраста являются болезни сердца. Существуют различные мнения о них. Какое мнение для Вас наиболее приемлемое?							
	Я регулярно проверяюсь у врача независимо от того, чувствую ли я какие-либо боли или неприятные ощущения в области сердца		При появлении любой боли или неприятного ощущения в области сердца я обратился бы к врачу		При появлении сильной боли или неприятного ощущения в области сердца я обратился бы к врачу, но не обратился бы при их слабой выраженности		Даже при появлении сильной боли или неприятного ощущения в области сердца я не обратился бы к врачу	
	м./ж. абс.	м./ж., %	м./ж. абс.	м./ж., %	м./ж. абс.	м./ж., %	м./ж. абс.	м./ж., %
1. Были ли у Вас в семье серьезные конфликты в течение последних 12 мес.?								
1.1. Не было	49/46	62,0/69,7	160/125	67,6/54,6*	335/209	69,5/54,1***	40/12	76,9/54,5
1.2. Был один	6/11	7,6/16,7	24/36	10,1/15,7	39/60	8,1/15,5***	1/2	1,9/9,1
1.3. Несколько	20/5	25,3/7,5**	43/50	18,1/21,8	93/75	19,3/19,5	8/8	15,4/36,4*
1.4. Бывает часто	4/4	5,1/6,1	10/18	4,2/7,9	15/42	3,1/10,9***	3/0	5,8/0
2. Мешает ли Вам что-нибудь спокойно отдохнуть дома?								
2.1. Нет	71/54	89,9/81,8	190/137	80,2/59,8***	373/260	77,4/67,4***	38/18	73,1/81,8
2.2. Да	8/12	10,1/18,2	47/92	19,8/40,2***	109/126	22,6/32,6***	14/4	26,9/18,2

Примечание: статистически значимые различия обозначены звездочкой между показателями у мужчин и женщин: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

гендерных популяционных различий в вопросах, касающихся мнения населения о возможных действиях при наличии болей в области сердца.

При серьезных конфликтах в семье были установлены разнонаправленные гендерные закономерности, касающиеся превентивных и неотложных действий в отношении болезней сердца. К регулярным посещениям врача, независимо от появления неприятных ощущений либо болей в области сердца любого характера, даже при наличии нескольких серьезных конфликтов в семье в течение последнего года, больше были склонны мужчины, чем женщины (25,3 и 7,5% соответственно,  $p < 0,01$ ). Вместе с тем при сильных болях или неприятных ощущениях (но не при слабой выраженности последних) в области сердца, как при наличии одного (15,5 и 8,1% соответственно,  $p < 0,001$ ), так и при частых серьезных конфликтах в семье в течение последнего года обратиться за медицинской помощью существенно чаще стремились женщины, чем мужчины (10,9 и 3,1% соответственно,  $p < 0,001$ ). Однако при наличии нескольких серьезных конфликтов в семье в течение последних 12 мес. ситуация в женской популяции оказалась противоположной, то есть женщины в два с лишним раза чаще, чем мужчины (36,4 и 15,4% соответственно,  $p < 0,001$ ), были не готовы обратиться к врачу даже при появлении сильной боли или неприятного ощущения в области сердца.

Статистически значимые гендерные различия были определены и при отсутствии благоприятных условий для отдыха в домашних условиях, что также характеризует наличие стресса в семье. При таком варианте ответа в женской популяции была выявлена существенно большая готовность сравнительно с мужчинами для обращения за медицинской помощью в случае появления неприятного ощущения в грудной клетке или любой боли. Подобная закономерность у женщин установлена и в отношении появления сильной боли или неприятного ощущения в области сердца, но не при слабой их выраженности (32,6 и 22,6% соответственно, см. таблицу на с. 150).

## Обсуждение

Полученные результаты, касающиеся отношения к своему здоровью в открытой городской популяции, показали, что более 9% тюменского трудоспособного населения оказались не готовыми к правильно сформированной стратегии поведения при наличии сильной боли в области сердца, что является серьезным фактором для развития осложнений и угрозы жизни при наличии острых коронарных катастроф [14–16]. Установленная закономерность является принципиальной, которую важно учитывать при планировании и проведении образовательных программ для населения с целью его мотивирования к раннему обращению в службы здравоохранения при наличии болей в области сердца. Разработка и внедрение такой образовательной стратегии в городе и регионе являются необходимым условием для оказания своевременной квалифицированной помощи населению [12, 17].

Ранее косвенное подтверждение ассоциации отношения к здоровью населения и стресса в семье, выявленной в настоящей работе, показал анализ данных предыдущих исследований на мужской тюменской популяции, где была установлена взаимосвязь отношения к своему здоровью с социальным градиентом, в частности, с семейным статусом. Наиболее негативное и индифферентное отношение к профилактическим мероприятиям было выявлено у одиноких мужчин, в эту же группу входили и лица, находящиеся в разводе (то есть с вероятным стрессом в семье) [18]. Данные по изучению информированности и отношения к своему здоровью среди мужчин трудоспособного возраста г. Тюмени показали, что условием внедрения «моды на здоровье» среди населения региона следует считать качественное изменение информационно-образовательных технологий с учетом нужд и потребностей групп «информационного риска» — лиц с начальным и средним уровнем образования, лиц физического труда и одиноких мужчин [18–20].

Касательно женщин в настоящем исследовании выявлены разнонаправленные тенденции ассоциации параметров отношения к своему здоровью и стресса в семье. Так, готовность обратиться к врачу при наличии болей или неприятных ощущений в области сердца в женской популяции чаще, чем у мужчин, при наличии одного или частых конфликтов в семье, в отличие от повторяющихся «нескольких конфликтов в течение последних 12 мес.», когда такая готовность возникала существенно реже. Анализ ситуации в женской популяции также показал, что среднепопуляционный показатель негативного отношения к своему здоровью — «Даже при появлении сильной боли или неприятного ощущения в области сердца я не обратился бы к врачу» — составил только 3,1%, то есть выявлялся в два раза реже, чем у мужчин, и практически на порядок реже, чем при наличии такого параметра стресса в семье, как несколько семейных конфликтов за последний год.

Следовательно, в целом в тюменской популяции среди женщин отмечалось более ответственное отношение к своему здоровью. При наличии стресса в семье готовность к неотложным мерам при болях или неприятных ощущениях в области сердца была неоднозначной — выше среди женщин в экстремальной ситуации (при одном или частых конфликтах в семье в течение последних 12 мес., а также при отсутствии условий для домашнего отдыха), и, напротив, в ситуации повторяющихся конфликтов (при нескольких конфликтах в семье в течение последних 12 мес.) тенденция к регулярным посещениям врача в условиях стресса отмечалась среди мужчин.

## Заключение

Анализ изучения факторов хронического социального стресса в связи с отношением к своему здоровью в открытой популяции показал, что программа первичной профилактики ССЗ кроме информационных технологий должна включать коррекцию факторов хронического социального стресса, в частности стресса в семье среди мужчин и женщин трудоспособного возраста.

## Литература

- Бойцов С. А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2016; 1(88): 4–10. DOI: 10.17116/terarkh20168814-10.
- Оганов Р. Г., Калинина А. М., Поздняков Ю. М. Профилактическая кардиология. М.: Синергия; 2003: 189.
- Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубачева И. А. Отношение к своему здоровью, его параметры и самооценка среди участников профилактической акции. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2014; 3: 115–122. DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-115-122.
- Акимов А. М. Стресс в семье и социальная поддержка в открытой мужской популяции. *Историческая и социально-образовательная мысль*. 2013; 6: 103–105.
- Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал*. 2017; 6: 7–85.
- Eaker E. D., Sullivan L. M., Kelly-Hayes M., D'Agostino R. B., Benjamin E. J. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham offspring study. *Psychosomatic Medicine*. 2007; 69(6): 509–513.
- Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Стресс в семье — ассоциации с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин открытой городской популяции. *Терапевтический архив*, 2018; 1: 31–35.
- Гафаров В. В., Громова Е. А., Кабанов Ю. Н., Гагулин И. В. Личность и ее взаимодействие с социальной средой: непроторенная дорога. Новосибирск: СО РАН; 2008: 227.
- Акимов А. М., Гакова Е. И., Акимова А. А., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Ассоциации параметров стресса на рабочем месте и характера труда у женщин открытой городской популяции. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2016; 4(31): 76–79.
- Lund R., Christensen U., Nilsson C., Kriegbaum M., Hulvej Rod N. Stressful social relations and mortality: a prospective cohort study. *J. Epidemiol. Community Health*. 2014; 68(8): 720–727.
- Solomon S. Gender differences in response to disaster exposure office of Behavioral and social Sciences Research, NIH, Bethesda, MD / NATO advanced research workshop USA; 2000: 38.
- Смазнов В. Ю., Каюмова М. М., Акимова Е. В., Бессонова М. И., Каюмов Р. Х., Загородных Е. Ю., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Информированность, отношение к своему здоровью и профилактике в мужской сибирской популяции. *Профилактическая медицина*. 2011; 4: 24–27.
- Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Ассоциации высокого уровня враждебности и ишемической болезни сердца в открытой городской популяции среди мужчин 25–64 лет. *Терапевтический архив*. 2017; 89(1): 28–31. DOI: 10.17116/terarkh201789128-31.
- Blomstedt Y., Norberg M., Stenlund H., Nyström L., Lönnberg G., Boman K., Wall S., Weinehall L. Impact of a combined community and primary care prevention strategy on all-cause and cardiovascular mortality: a cohort analysis based on 1 million person-years of follow-up in Vasterbotten County, Sweden, during 1990–2006. *BMJ Open*. 2015 Dec 18; 5(12): e009651.
- Rowlands P. G., Mehay A., Hampshire S., Phillips R., Williams P., Mann A., Steptoe A., Walters P., Tylee A. T. Characteristics of people with low health literacy on coronary heart disease GP registers in South London: a cross-sectional study. *BMJ*. 2013; 3: 503–518.
- Au N., Johnston D. W. Self-assessed health: What does it mean and what does it hide? *Social Science and Medicine*. 2014; 121: 21–28.
- Jylha M. What is self-rated health and why does it predict mortality? Towards a unified conceptual model. *Social Science and Medicine*. 2009; 69(3): 307–316.
- Акимова Е. В., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Информированность о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний в открытой популяции Тюмени и социальный градиент. *Терапевтический архив*. 2004; 10: 94–96.
- Каюмова М. М., Гафаров В. В., Смазнов В. Ю., Акимов А. М., Каюмов Р. Х., Кузнецов В. А. Самооценка здоровья, отношение к своему здоровью и медицинской помощи в мужской популяции. *Мир науки, культуры, образования*. 2011; 6(31): 161–167.
- Акимов А. М., Акимова А. А., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Гафаров В. В. Отношение к своему здоровью и семейный статус в открытой городской популяции: гендерные различия. *Мир науки, культуры, образования*. 2016; 6(61): 282–285.

## References

- Boytsov S. A. Recent trends in and new data on the epidemiology and prevention of non-communicable diseases. *Therapeutic Archive*. 2016; 1(88): 4–10. DOI: 10.17116/terarkh20168814-10 (In Russ).
- Oganov R. G., Kalinina A. M., Pozdnyakov Yu. M. Prophylactic cardiology. Moscow: Sinergiya; 2003: 189 (In Russ).
- Kaveshnikov V. S., Serebryuakova V. N., Trubacheva I. A. Health attitudes, their parameters, and self-rated health in participants of the preventive effort. *Siberian Medical Journal*. 2014; 3: 115–122. DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-115-122 (In Russ).
- Akimov A. M. Stress in family and social support in men population. *Historical and socio-educational thought*. 2013; 6: 103–105 (In Russ).
- 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 6: 7–85 (In Russ).
- Eaker E. D., Sullivan L. M., Kelly-Hayes M., D'Agostino R. B., Benjamin E. J. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham offspring study. *Psychosomatic Medicine*. 2007; 69(6): 509–513.
- Akimova E. V., Akimov M. Yu., Gakova E. I., Kayumova M. M., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A. Stress in the family — association with prevalence of cardiovascular diseases in men of the open city population. *Therapeutic Archive*. 2018; 1: 31–35 (In Russ).
- Gafarov V. V., Gromova E. A., Kabanov Yu. N., Gagulin I. V. Person and his interaction with social environment: unbeaten track. Novosibirsk: SB RAMS, 2008: 227 (In Russ).
- Akimov A. M., Gakova E. I., Akimova A. A., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A. The associations between parameters of stress in the workplace and nature of work in women of the urban population. *Siberian Medical Journal*. 2016; 4(31): 76–79 (In Russ).
- Lund R., Christensen U., Nilsson C., Kriegbaum M., Hulvej Rod N. Stressful social relations and mortality: a prospective cohort study. *J. Epidemiol. Community Health*. 2014; 68(8): 720–727.
- Solomon S. Gender differences in response to disaster exposure office of Behavioral and social Sciences Research, NIH, Bethesda, MD / NATO advanced research workshop USA; 2000: 38.
- Smaznov V. Yu., Kaiumova M. M., Akimova E. V., Bessonova M. I., Kayumov R. Kh., Zagorodnykh E. Yu., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A. Awareness and attitude to its health and prevention in a male Siberian population. *Preventive medicine*. 2011; 4: 24–27 (In Russ).
- Akimova E. V., Akimov M. Yu., Gakova E. I., Kayumova M. M., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A. Association of high levels of hostility and coronary heart disease in an open urban population among men aged 25–64. *Therapeutic Archive*. 2017; 89(1): 28–31 (In Russ).
- Blomstedt Y., Norberg M., Stenlund H., Nyström L., Lönnberg G., Boman K., Wall S., Weinehall L. Impact of a combined community and primary care prevention strategy on all-cause and cardiovascular mortality: a cohort analysis based on 1 million person-years of follow-up in Vasterbotten County, Sweden, during 1990–2006. *BMJ Open*. 2015 Dec 18; 5(12): e009651.
- Rowlands P. G., Mehay A., Hampshire S., Phillips R., Williams P., Mann A., Steptoe A., Walters P., Tylee A. T. Characteristics of

- people with low health literacy on coronary heart disease GP registers in South London: a cross-sectional study. *BMJ*. 2013; 3: 503–518.
16. Au N., Johnston D. W. Self-assessed health: What does it mean and what does it hide? *Social Science and Medicine*. 2014; 121: 21–28.
  17. Jylha M. What is self-rated health and why does it predict mortality? Towards a unified conceptual model. *Social Science and Medicine*. 2009; 69(3): 307–316.
  18. Akimova E. V., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A. Knowledge of cardiovascular disease risk factors in open population of Tyumen and social gradient. *Therapeutic Archive*. 2004; 10: 94–96 (In Russ).
  19. Kayumova M. M., Gafarov V. V., Smaznov V. Yu., Akimov A. M., Kayumov R. Kh., Kuznetsov V. A. Self-assessment of health, attitude towards own health and medical care in male population. *World of Science, Culture, Education*. 2011; 6(31): 161–167 (In Russ).
  20. Akimov A. M., Akimova A. A., Gakova E. I., Kaiumova M. M., Gafarov V. V. The attitude towards one's own health and family status in the urban population: gender differences. *The world of science, culture, education*. 2016; 6(61): 282–285.

Поступила 12.07.2018

Received July 12.2018

### Информация о вкладе авторов

Акимов А. М. — написание статьи.

Каюмова М. М. — анализ и интерпретация данных.

Гафаров В. В. — методическое сопровождение, окончательное оформление рукописи.

Кузнецов В. А. — окончательное утверждение для публикации рукописи.

### Сведения об авторах

**Акимов Александр Михайлович**, канд. соц. наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. E-mail: akimov\_a\_m@mail.ru.

**Каюмова Марина Михайловна\***, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. E-mail: m\_kayumova@mail.ru.

**Гафаров Валерий Васильевич**, д-р мед. наук, профессор, руководитель Межведомственной лаборатории, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (ORCID 0000-0001-5701-7856).

**Кузнецов Вадим Анатольевич**, д-р мед. наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. E-mail: kuznets@tmn.ru.

### Information about the authors

**Alexander M. Akimov**, Cand. Sci. (Soc.), Researcher of the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. E-mail: akimov\_a\_m@mail.ru.

**Marina M. Kayumova\***, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. E-mail: m\_kayumova@mail.ru.

**Valeriy V. Gafarov**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Scientific Research Institute of Therapy and Prevention Medicine (ORCID 0000-0001-5701-7856).

**Vadim A. Kuznetsov**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Deputy Director for Research, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. E-mail: kuznets@tmn.ru.



## УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА «БЕРЕЖЛИВАЯ ПОЛИКЛИНИКА» В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

А. А. Соловьев<sup>1</sup>, Н. В. Копысова<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Департамент экономики Администрации Томской области,  
634050, Российская Федерация, Томск, пл. Ленина, 6

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет,  
634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 30

**Цель исследования:** оценить удовлетворенность населения в сфере оказания медицинских услуг и определить эффект влияния реализации федерального проекта «Бережливая поликлиника» в Томской области на качество оказываемых медицинских услуг и повышение лояльности пациентов к медицинской организации, участвующей в проекте.

**Материал и методы.** Проведено анкетирование пациентов двух медицинских учреждений: ОГАУЗ «Детская городская больница № 2» и ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. Б. И. Альперовича». Анкетирование проводилось на старте проекта в мае–июле 2017 г. и повторно в октябре–декабре 2017 г. Материалом для исследования явились ответы респондентов. С использованием статистических методов были определены показатели удовлетворенности пациентов получаемыми медицинскими услугами.

**Результаты.** Стартовое анкетирование выявило наличие таких проблем, как недостаточное количество автоматизированных рабочих мест; большая загруженность врача при работе в медицинской информационной системе Томской области; несовершенство картотеки; недостаточное количество стеллажей для хранения амбулаторных карт; front-office и back-office расположены в одном помещении и не имеют перегородки, что создает шум и мешает работе операторов call-центра; длинные очереди в регистратуру в связи с обращением за амбулаторной картой перед приемом к врачу по предварительной записи; проблемы ориентации пациентов в поликлинике; длительное прохождение профилактического осмотра детей в возрасте 1 года; смешение потоков здоровых и больных; дефицит кадров. В проекте участвовала страховая медицинская организация, в задачи которой входил, в частности, контроль объемов, стоимости и качества предоставляемых медицинских услуг. Представители страховой медицинской организации обратили внимание на наличие нарушений в работе медицинских организаций. Повторное анкетирование выявило положительную динамику в плане уменьшения нарушений, по мнению экспертов страховой медицинской организации, и повышения удовлетворенности оказываемой медицинской помощью, по мнению респондентов. Это свидетельствует о повышении качества оказываемых услуг и улучшении организации работы медицинского персонала.

**Заключение.** Таким образом, можно сделать вывод о том, что использование технологий бережливого производства способствует повышению качества оказываемых медицинских услуг и положительно влияет на процессы организации работы медицинских учреждений.

**Ключевые слова:** бережливое производство, бережливая поликлиника, качество, степень удовлетворенности, анкетирование

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

**Для цитирования:** Соловьев А. А., Копысова Н. В. Удовлетворенность пациентов качеством медицинских услуг на разных этапах реализации проекта «Бережливая поликлиника» в Томской области. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 154–157. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-154-157>

## PATIENTS' SATISFACTION WITH THE QUALITY OF MEDICAL SERVICES AT DIFFERENT STAGES OF THE PROJECT "LEAN HOSPITAL" IN TOMSK REGION

A. A. Solovyev<sup>1</sup>, N. V. Kopysova<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Economics, Tomsk Region Administration,  
6, Lenin sq., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> National Research Tomsk Polytechnic University,  
30, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

**The purpose** of the study was to analyze the state of satisfaction of the population in the provision of medical services and to observe the changes taking place in this area in connection with the start of the national project “Lean Polyclinic”. The studies were conducted in the form of a questionnaire survey of patients of two medical institutions, namely: the Regional Public Health Institutions “Children’s City Hospital No. 2” and “B. I. Alperovich City Clinical Hospital No. 3”.

**The material** of the study was the responses on paper of the interviewed patients. The average indicators of patient satisfaction with the received medical services were determined by means of statistical calculations. The survey was conducted at the start of the project in May-July of 2017 and again in October-December of 2017.

**Results.** The initial survey revealed the presence of such problems as insufficient number of automated workplaces; heavy workload of the doctor when working in the Medical Information System of the Tomsk Region; imperfection of the card filing cabinet; insufficient number of racks for storing outpatient cards, front-office and back-office were located in the same room and did not have a partition, which created noise and interfered with the work of call-center operators; the need to contact the registry to get the outpatient card when the visit was previously assigned; difficult orientation of patients in the clinic; long-term preventive examination of children aged 1 year; mixed flows of healthy and sick patients; and lack of personnel. The repeated survey reflected the changes that occurred in connection with the start of the “Lean Polyclinic” project: the number of detected violations tended to decrease, which indicated the improvement in the quality of services and the improvement in the organization of medical personnel work.

**Conclusion.** Thus, the present study established that the use of lean production technologies contributed to the quality of medical services and it had a beneficial effect on the processes of organizing the work of medical institutions.

**Keywords:** lean production, lean polyclinic, quality, degree of satisfaction

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Solovyev A. A., Kopysova N. V. Patients’ Satisfaction with the Quality of Medical Services at Different Stages of the Project “Lean Hospital” in Tomsk Region. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 154–157. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-154-157>

## Введение

Существует тесная взаимосвязь между удовлетворенностью пациентов амбулаторно-поликлинической помощью и организацией работы первичного звена здравоохранения, квалификацией медицинского персонала, а также содержательностью и доступностью медицинской информации [1].

Министерством здравоохранения Российской Федерации в сотрудничестве с Федеральным медико-биологическим агентством, Государственной корпорацией «Росатом» и другими ведомствами был запущен проект «Бережливая поликлиника» (БП) с целью повышения качества организации предоставления медицинских услуг.

БП — это федеральный проект, задачей которого является повышение эффективности работы лечебно-профилактических учреждений и доступности предоставления медицинской помощи. Называется он «Бережливая поликлиника» потому, что его целью является внедрение принципов бережливого производства в амбулаторно-поликлиническое звено медицинских учреждений.

Слово «бережливая» заимствовано из западной концепции «бережливого производства», направленной на устранение всех видов потерь. Впервые ее принципы были сформулированы Тайити Оно [2].

Цель проекта БП: оптимизация работы медицинской организации. Выполнение мероприятий проекта направлено на сокращение очередей, упрощение записи к врачу, что, в свою очередь, делает возможным обслуживание гораздо большего числа пациентов при тех же ресурсах.

Первыми в 2016 г. в эксперимент вступили Калининградская и Ярославская области и город Севастополь. Опыт оказался удачным, и в 2017 г. в проекте приняли участие уже 37 регионов, в том числе и Томская область. Представлялось важным оценить влияние реализации

федерального проекта «Бережливая поликлиника» в Томской области на качество оказываемых медицинских услуг и повышение лояльности пациентов к медицинской организации, участвующей в проекте.

Цель исследования: оценить удовлетворенность населения в сфере оказания медицинских услуг и определить изменения, происходящие в этой сфере в связи с началом реализации национального федерального проекта БП, который направлен на оптимизацию предоставления медицинских услуг и организацию работы медицинского персонала в амбулаторно-поликлиническом звене.

## Материал и методы

Материалом настоящего исследования явились анкеты и данные, извлеченные из них, характеризующие удовлетворенность пациентов поликлиник получаемыми медицинскими услугами. В мае 2017 г. в проекте «Бережливая поликлиника» приняли участие две медицинских организации г. Томска: ОГАУЗ «Детская городская больница № 2» и ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. Б. И. Альперовича». Мы выбрали эти учреждения, так как они стали первыми участниками проекта БП в Томской области.

На рабочей встрече под руководством Департамента здравоохранения Томской области с участием администраций медицинских организаций и представителей страховых компаний (далее — СК) были определены пути реализации проекта «Бережливая поликлиника»: совершенствование работы «Входной группы», навигационной маршрутной маркировки; оптимизация процессов оказания профилактических медицинских услуг населению; оптимизация логистики потоков пациентов в учреждении; оптимизация информационных технологий; повышение кадрового обеспечения.

На первом этапе представителями СК проводился социологический опрос пациентов с целью определения текущего состояния удовлетворенности пациентов качеством предоставляемых медицинских услуг, а также выявления наиболее проблемных процессов [3].

В анкетировании принимали участие пациенты, пришедшие на прием к специалистам медицинской организации. Это были мужчины и женщины в возрасте от 18 до 86 лет. В детской поликлинике на вопросы анкеты отвечали законные представители детей. Использовалась технология самозаполнения, однако для более возрастных пациентов вопросы зачитывались с вариантами ответов. Форма анкеты утверждена приказом № 118 от 29.05.2009 и № 88 от 11.06.2015. В каждой анкете было 12 вопросов закрытого типа со стандартными вариантами ответов:

- удовлетворен(а);
- скорее удовлетворен(а), чем не удовлетворен(а);
- скорее не удовлетворен(а), чем удовлетворен(а);
- не удовлетворен(а);
- затрудняюсь ответить.

На заполнение каждой анкеты уходило от 3 до 6 мин. Анкетированные выбирались произвольно. Всего в анкетировании участвовали 600 человек.

Необходимо было ответить на несколько вопросов о степени удовлетворенности следующими характеристиками работы поликлиники, дневного стационара и стационара: техническим состоянием и ремонтом помещений, оснащенностью современным медицинским оборудованием, организацией записи на прием к врачу, временем ожидания приема врача, сроками ожидания медицинских услуг после записи, доступностью необходимых лабораторных исследований и т. д.

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке и анализу в программе Statistica 6. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот —  $n$  (%). Для проверки статистических гипотез применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона. Значения  $p \leq 0,05$  считались статистически значимыми.

## Результаты и обсуждение

На старте проекта в мае-июле 2017 г. в опросе приняли участие 300 человек, из которых были удовлетворены качеством предоставляемых услуг 55%, не удовлетворены — 13%, затруднились ответить — 32%.

В каждой медицинской организации были сформированы рабочие группы из представителей администрации больницы, врачей, медицинских сестер. Рабочими группами были выявлены следующие проблемы: недостаточное количество автоматизированных рабочих мест; большая загруженность врача при работе в медицинской информационной системе Томской области (МИС ТО); несовершенство картотеки; недостаточное количество стеллажей для хранения амбулаторных карт; front-office и back-office расположены в одном помещении и не имеют перегородки, что создает шум и мешает работе

операторов call-центра; длинные очереди в регистратуру при обращении за амбулаторной картой перед приемом к врачу по предварительной записи; проблемы ориентации пациентов в поликлинике; длительное прохождение профилактического осмотра детей в возрасте 1 года; смещение потоков здоровых и больных; дефицит кадров.

В качестве оптимизации процессов предоставления медицинских услуг в обоих муниципальных лечебно-профилактических учреждениях (МЛПУ) были предприняты следующие мероприятия: организовано присутствие дежурного администратора в холле; исключена необходимость обращения в регистратуру (амбулаторная карта, запись на обследование и т. д.); внедрен стандарт работы (речевые модули, инструкции); разграничены зоны back/front-office; разработана навигационная маркировка (указатели); осуществлена стандартизация системы хранения и поиска карт; внедрена цветовая маркировка; усовершенствована система доставки карт в кабинеты.

Эффективность проведенных мероприятий оценивалась путем проведения повторного социологического опроса. В октябре–декабре 2017 г. в опросе приняли участие 300 человек, из которых удовлетворены качеством предоставляемых услуг 76%, не удовлетворены — 8%, затруднились ответить — 16%.

Результаты анкетирования свидетельствуют об изменении удовлетворенности населения качеством предоставляемых медицинских услуг и представлены на рисунке 1. Если на начальном этапе проекта всего 55% опрошенных были удовлетворены качеством медицинских услуг, то к 8-му мес. реализации проекта это число возросло до 76%. Использование «Бережливых технологий» при организации работы медицинского учреждения положительно повлияло на мнение пациентов. Число затруднившихся ответить снизилось в два раза (с 32 до 16%); число не удовлетворенных качеством медицинских услуг уменьшилось с 13 до 8%. Можно полагать, что увеличение до 76% доли пациентов, удовлетворенных качеством медицинских услуг, связано с уменьшением количества затруднившихся ответить (рис. 1,  $p < 0,05$ ).

Экспертами страховой медицинской организации (СМО) также на разных этапах реализации проекта «Бережливая поликлиника» проводился контроль качества медицинских услуг путем проведения медико-экономических экспертиз (МЭЭ) и экспертиз качества медицинской помощи (ЭКМП). По данным экспертов СМО, сравнение результатов контроля на начальном этапе реализации проекта и в процессе реализации проекта показало, что количество выявленных нарушений имеет тенденцию к уменьшению, что свидетельствует о повышении качества оказываемых услуг и улучшении организации работы медицинского персонала [4].

## Заключение

Использование технологий «Бережливого производства» при организации предоставления медицинской

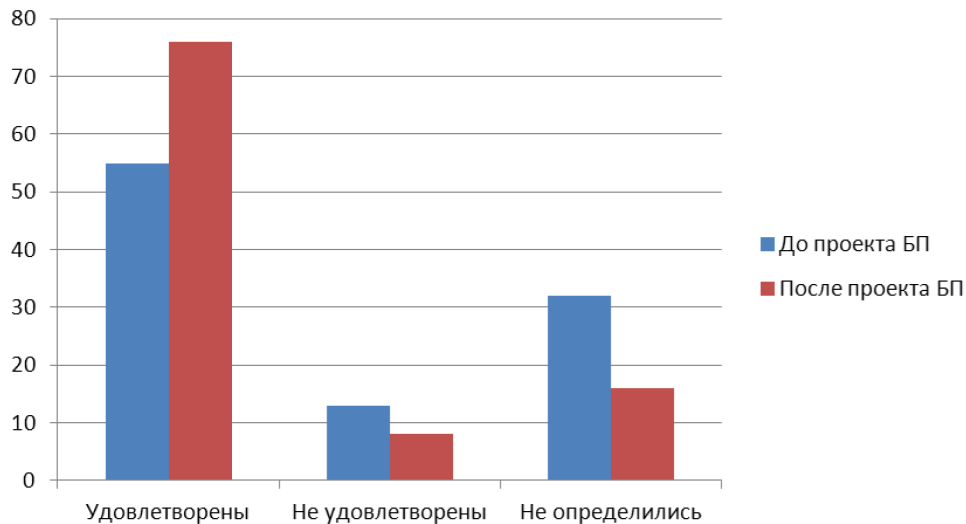


Рис. 1. Удовлетворенность пациентов получаемыми медицинскими услугами в процентах (%)

помощи приводит к повышению удовлетворенности пациентов предоставляемыми медицинскими услугами. Стоит отметить, что оптимизация процесса работы медицинского персонала также положительно повлияла на качество медицинской помощи, о чем свидетельствуют результаты экспертизы. Реализация проекта БП будет продолжена. Планируется участие в проекте всех медицинских организаций системы обязательного медицинского страхования (ОМС) Томской области. Внедрение будет осуществляться в рамках государственного приоритетного проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь», утвержденного президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам (протокол № 8 от 26 июля 2017 г.), для которого БП стала пилотным проектом.

### Литература

1. Гайсина А. Р. Удовлетворенность населения медицинской помощью в зависимости от ее доступности. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2016; 18(2): 439–444.
2. Джордж М. Л. Бережливое производство + шесть сигм в сфере услуг. Как скорость бережливого производства и качество шести сигм помогают совершенствованию бизнеса. М.: Альпина Бизнес Букс; 2005: 402.
3. Светличная Т. Г., Цыганова О. А., Кудрявцев А. В. Оценка удовлетворенности медицинской помощью пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений (по данным социологического опроса). *Здравоохранение Российской Федерации*. 2010; 3: 18–21.
4. Бурькин И. М., Вафин А. Ю., Хафизьянова Р. Х. Повышение эффективности менеджмента учреждений здравоохранения в современных условиях на основе принципов бережливого производства. *Фундаментальные исследования*. 2013; 7(3): 523–529.

### References

1. Gaysina A. R. Meet the public health care in the depending on its availability. *The Journal of Scientific Articles "Health & Education Millennium"*. 2016; 18(2): 439–444 (In Russ).
2. George M. L. Lean Six Sigma for Service. How to Use Lean Speed and Six Sigma Quality to Improve Services and Transactions. M: Alpina Business Books; 2005: 402 (In Russ).
3. Svetlichnaya T. G., Tsyganova O. A., Kudryavtsev A. V. Assessment of outpatients' satisfaction with medical care (according to a sociological survey). *Health of the Russian Federation*. 2010; 3: 18–21 (In Russ).
4. Burykin I. M., Vafin A. Yu., Khafiz'yanova R. Kh. Improving the efficiency management of health institutions in the current conditions based on lean manufacturing principles. *Fundamental Research*. 2013; 7(3): 523–529 (In Russ).

Поступила 15.06.2018

Received June 15.2018

### Сведения об авторах

**Соловьев Александр Александрович**, канд. физ.-мат. наук, председатель комитета Департамента экономики администрации Томской области.  
E-mail: alexandr.a.solovev@gmail.com.

**Копысова Наталья Васильевна\***, магистрант Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, Национальный исследовательский Томский политехнический университет.  
E-mail: kopysova@tpu.ru.

### Information about the authors

**Alexander A. Solovyev**, Ph.D., Cand. Sci. (Physics and Mathematics), Chairman of the Committee, Department of Economics, Tomsk Region Administration.  
E-mail: alexandr.a.solovev@gmail.com.

**Natalia V. Kopysova\***, Master's Degree Student of the Research School of Chemistry and Applied Biomedical Sciences, National Research Tomsk Polytechnic University.  
E-mail: kopysova@tpu.ru.



# ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ / HISTORY OF MEDICINE

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-158-161>  
УДК 616.1-08-039.74(092)



## У ИСТОКОВ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ В ТОМСКЕ: ЯРОСЛАВ СТЕПАНОВИЧ ВАСИЛЬЦЕВ

М. В. Грибовский, С. А. Некрылов\*

Национальный исследовательский Томский государственный университет,  
634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36

В статье представлена биография известного томского кардиолога Ярослава Степановича Васильцева (1935–2006) и его вклад в изучение пороков сердца, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и их лечения. Дан краткий обзор его организационной, научной, лечебной и учебной деятельности.

**Ключевые слова:** профессор Я. С. Васильцев, история медицины, история Сибирского государственного медицинского университета, кардиология, пороки сердца

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Для цитирования:** Грибовский М. В., Некрылов С. А. У истоков неотложной кардиологии в Томске: Ярослав Степанович Васильцев. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 158–161. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-158-161>

## AT THE ORIGINS OF URGENT CARDIOLOGY IN TOMSK: YAROSLAV STEPANOVITICH VASILTSEV

M. V. Gribovskiy, S. A. Nekrylov\*

National Research Tomsk State University,  
36, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

The article represents the biography of the famous Tomsk cardiologist Yaroslav Stepanovitch Vasil'tsev (1935–2006) and his contribution to the study of heart defects, myocardial infarction, heart failure, and their treatments. The authors give a brief review of his organizational, scientific, medical, and educational activities.

**Keywords:** professor Ya. S. Vasil'tsev, history of medicine, history of Siberian State Medical University, cardiology, heart defects

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** the authors have no financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Gribovskiy M. V., Nekrylov S. A. At the Origins of Urgent Cardiology in Tomsk: Yaroslav Stepanovitch Vasil'tsev. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 158–161. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-158-161>

Томский профессор Ярослав Степанович Васильцев (5 февраля 1935 г. — 21 сентября 2006 г.) был из поколения людей, чье детство пришлось на драматичный период Великой Отечественной войны, и перипетии военного и послевоенного времени в полной мере сказались на его семье и судьбе.

Ярослав Васильцев родился в 1935 г. во Львове, входившем тогда в состав Польского государства. Родной город Я. Васильцева в первые годы его жизни находился в центре масштабных геополитических процессов, протекавших в Европе. В 1939 г. город отошел к СССР, летом 1941 г. во Львове была предпринята попытка организовать «Украинское государственное правление». До 1944 г. Львов находился под немецкой оккупацией, пока не был отвоеван и включен в состав Украинской ССР.

Отец Я. Васильцева, Степан Иванович (1910–1984), во время оккупации был увезен в Германию на принудительные работы. В 1945 г. он возвратился на родину и работал в редакции львовской газеты «Вільна Україна». Мать Я. Васильцева, Иосифа Николаевна (1910–1972), была учителем украинской литературы. В силу места рождения и семейных корней Я. С. Васильцев, помимо русского, в совершенстве владел украинским и польским языками.

С окончанием войны сложности в семье Васильцевых не закончились: 9 сентября 1951 г. Особым совещанием при МГБ СССР все члены семьи (в том числе четверо детей, младшему из которых было 6 лет) приговорены к спецпоселению в Томскую область как лица, относящиеся к категории «социальноопасных элементов». Так 15-летний Я. Васильцев вместе с родителями оказался в с. Батурино Томской области, где начал работать нарядчиком-нормировщиком в Лайском леспромхозе.

После окончания Батуриной вечерней средней школы в 1954 г. Я. Васильцев попытался поступить в Томский медицинский институт (ТМИ), но с первого раза не прошел по конкурсу. На следующий год ему все же удалось поступить на лечебный факультет ТМИ. Среди институтских учителей Я. Васильцева были профессора Д. Д. Яблоков, Б. М. Шершевский, А. Г. Савиных. Первые два сыграли особую роль в научной жизни Я. С. Васильцева: Д. Д. Яблоков в дальнейшем стал руководителем и консультантом его кандидатской и докторской диссертаций, а Б. М. Шершевский дважды выступил в роли официального оппонента.

Судя по дошедшим до нас свидетельствам и документам, студенческая жизнь Ярослава Васильцева была весьма насыщена и разнообразна. Он занимался в научных кружках при кафедре организации здравоохранения и госпитальной терапии, работал препаратором кафедры организации здравоохранения. Был редактором стенгазеты студенческого общежития, членом редколлегии стенгазеты лечебного факультета ТМИ, старостой группы. В студенческие годы он также участвовал в художественной самодеятельности, занимался шахматами, фотографией, учился живописи у профессиональных художников, и эти увлечения остались с ним на всю жизнь. Как и почти все студенты 1950–1960-х гг., Я. Васильцев

выезжал на уборку урожая на целину в Северный Казахстан. В 1961 г. Я. Васильцев окончил ТМИ по специальности «лечебное дело» с квалификацией «врач». Как ученик профессора Д. Д. Яблокова преданность врачебной деятельности Я. С. Васильцев пронес через годы, главным объектом его внимания всегда были пациенты и спасение их жизни.

После окончания института началась врачебная, научная, преподавательская и организационная деятельность Я. С. Васильцева. Его карьерный путь можно представить следующим образом.

В 1961 г. Я. С. Васильцев стал ординатором факультетской терапевтической клиники ТМИ. Через два года семья Васильцевых получила важное известие. Верховный суд УССР принял решение постановление от 9 сентября 1951 г. отменить, дело прекратить, конфискованное имущество возвратить, признать всех членов семьи реабилитированными жертвами политических репрессий. В 1964 г. они смогли вернуться во Львов, а Я. С. Васильцев в 1963 г. поступил в аспирантуру и остался в Томске, как позже выяснилось, навсегда. С 1966 г. он — ассистент кафедры факультетской терапии, с января 1972 г. — младший научный сотрудник, с октября 1972 г. — доцент кафедры госпитальной терапии № 1. В 1977 г. Я. С. Васильцев стал заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней ТМИ, в 1980 г. — руководителем отделения неотложной кардиологии, а с 1985 г. — заместителем директора по научно-исследовательской работе Сибирского филиала Всесоюзного кардиологического научного центра (ВКНЦ) АМН СССР. С 1986 г. он работал директором Тюменского филиала ВКНЦ АМН СССР. В 1988 г. Я. С. Васильцев назначен руководителем отдела клинической кардиологии, в 1990 г. — руководителем научно-консультативного отдела с диспансером НИИ кардиологии Томского научного центра СО АМН СССР. По совместительству с 1989 г. он работает профессором кафедры пропедевтики внутренних болезней, с сентября 1993 г. — заведующим кафедрой, с декабря того же года — профессором кафедры терапии Военно-медицинского института при СибГМУ.

В разные годы в ТМИ/СибГМУ Я. С. Васильцев читал курсы госпитальной терапии и пропедевтики внутренних болезней для студентов лечебного факультета; курс пропедевтики внутренних болезней и курс функциональной диагностики и кардиологии для студентов медико-биологического факультета.

В 1967 г. в ученом совете ТМИ Я. С. Васильцев защитил диссертацию «Некоторые стороны электролитно-водного обмена и продолжительность фаз систолы левого желудочка у больных ревматическими пороками сердца с недостаточностью кровообращения» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (научный руководитель академик АМН СССР, профессор Д. Д. Яблоков; официальные оппоненты профессор Б. М. Шершевский; доцент А. В. Елькина; утвержден ВАК в 1967 г.). В 1974 г. в том же ученом совете прошла защита его диссертации «Некоторые механизмы развития недостаточности

кровообращения у больных ревматическими пороками сердца» на соискание ученой степени доктора медицинских наук (научные консультанты академики АМН СССР, профессора Д. Д. Яблоков и П. Н. Юренев; официальные оппоненты профессора Б. М. Шершевский, Ю. Н. Штейнгардт и Е. Д. Гольдберг; утвержден ВАК в 1976 г.).

Областью научных интересов Я. С. Васильцева были механизмы развития недостаточности кровообращения у больных ревматическими пороками сердца, оценка величины очага некроза у больных инфарктом миокарда, адаптация человека к контрастным изменениям условий жизни. Им разработан алгоритм для оценки влияния активности ревматического процесса на кровообращение, определено влияние разных параметров нарушений ритма (фибрилляции предсердий, тахикардии) на функцию сердца, создан программно-аппаратный комплекс для автоматизированной оценки размера инфаркта миокарда, установлена прямая закономерная связь между степенью контрастности изменений условий жизни и продолжительностью адаптации к ним. Впоследствии ученики Я. С. Васильцева изучали кардиопротекторные эффекты адъювантного назначения антагонистов кальция и некоторых нейролептиков во время тромболитизиса у больных острым инфарктом миокарда.

Я. С. Васильцев был соисполнителем темы «Теория и практика автоматизации кардиологических исследований» комплексной проблемы «Сердечно-сосудистые заболевания» стран-членов Совета экономической взаимопомощи (1984–1991). Чтобы внедрить новые методики в повседневную клиническую деятельность, требовались настоящее подвижничество и творческий подход. Как правило, в нерабочее время Я. С. Васильцев звал на помощь друзей-физиков, засиживаясь с ними допоздна над схемами монтажа, подключения и функционирования сложных прибором.

Он принимал участие в работе II и III Всероссийских съездов кардиологов (Саратов, 1978; Свердловск, 1985), IX Всемирного конгресса кардиологов (Москва, 1982), IV Всесоюзного съезда кардиологов (Москва, 1986), XIV и XVIII Международных конгрессов по электрокардиологии (Берлин, 1987; Варшава, 1991), отчетного симпозиума по теме «Способы прекардиального картирования ЭКГ» стран-членов СЭВ (Прага, 1988), I конгресса ревматологов Украины (Тернополь, 1993), II Международного конгресса по интегративной антропологии (Винница, Украина, 1998) и др.

Я. С. Васильцев — автор около 200 научных работ, 15 рационализаторских предложений; он имел 3 авторских свидетельства на изобретения, в т. ч. на «Способ дифференциальной диагностики острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии» (1985). Созданный с участием Я. С. Васильцева программно-аппаратный комплекс для автоматизированной оценки размера инфаркта миокарда был удостоен золотой и бронзовой медалей ВДНХ СССР.

Я. С. Васильцев подготовил 20 кандидатов и 4 докторов медицинских наук. Среди его учеников доктора ме-

дицинских наук Т. Н. Зарипова, И. В. Максимов, Т. Д. Грднева, А. Н. Жекалов, кандидаты медицинских наук Ю. И. Зяблов (впоследствии защитил докторскую), Б. Я. Шупляков и др. Продолжительный период он являлся членом диссертационного совета СибГМУ (1978–2000), а с 1984 г. работал в составе диссертационного совета НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН.

Очевидно, от отца, служившего в редакции газеты, Я. С. Васильцеву передавалась любовь к редакторской деятельности. Он редактировал стенгазету факультетской терапевтической клиники, был членом редколлегии многотиражной газеты ТМИ «За медицинские кадры» (1970–1980), редактором трудов научных студенческих конференций по сердечно-сосудистой патологии. «Общественная нагрузка» Я. С. Васильцева заключалась еще и в том, что он был членом профбюро клиник, куратором терапевтической секции студенческого научного общества им. Н. И. Пирогова, ответственным секретарем оргкомитета межвузовской конференции, посвященной проблеме «Хронические неспецифические заболевания легких и легочное сердце», членом Бюро рационализаторов и изобретателей ТМИ. Ярослав Степанович был избран действительным членом Международной академии интегративной антропологии, сотрудничал с Томским областным комитетом народного контроля (отдел здравоохранения, культуры и социального обеспечения, 1980–1986), избирался председателем медицинской секции Томской областной организации общества «Знание» (1977–1985), председателем проблемной комиссии по недостаточности кровообращения и председателем экспертной комиссии НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (1980–1985).

При жизни Я. С. Васильцев получил не много наград — имел медаль «Ветеран труда» (1984) и был отмечен значком «Отличнику здравоохранения» (2003) — но его большой вклад в развитие кардиологии признается всеми коллегами.

### Труды Я. С. Васильцева

1. Совместно с В. В. Пекарским. Метаболические процессы в миокарде у больных ревматическими пороками сердца. Врачебное дело. 1977: 4.
2. Совместно с В. А. Марковым, В. И. Варваренко, В. И. Куном и др. Ограничение размера инфаркта миокарда у больных путем лизиса тромба внутрикоронарным введением стрептокиназы. Тер. архив. 1986: 11.
3. Патогенные пути влияния отечественного гексапептида даларгина на течение острого инфаркта миокарда. Кардиология. 1989: 5.
4. Совместно с I. V. Maximov, K. Protasov, et al. Algorithms of the control dynamics myocardial infarction with EK J-mapping. XVII International Congress on Electrocardiology. Florens, Italy. 1990.
5. Совместно с R. Karpov, V. Kuleshov, et al. Chlorpromazine protection of myocardial reperfusion injury after thrombolysis. Eur. Heart J. 1991: 12.
6. Информативность диагностики инфаркта миокарда по плотности крови на догоспитальном этапе. Клиническая медицина. 1992: 1.
7. Стратегия оптимизации адаптации человека к новым условиям жизни и труда. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 1997: 3.

## Литература

1. Профессор Васильцев — «светило» доступное. *Диалог*. Северск, 1997. 13 февраля.
2. В сердце НИИ кардиологии. Выходной. Приложение к газете «Красное знамя». 2000. 9 сентября.
3. Тетеньев Ф. Ф. Новые теории — в XXI в. Томск; 2003.
4. Памяти Васильцева Ярослава Степановича. *Сибирский медицинский журнал*. 2006; 3: 91.
5. Профессора медицинского факультета Императорского (государственного) Томского университета — Томского медицинского института — Сибирского государственного медицинского университета (1878–2013): Биографический словарь / С. Ф. Фоминых, С. А. Некрылов, М. В. Грибовский, Г. И. Мендрин, А. И. Венгеровский, В. В. Новицкий. 2-е изд., испр. и доп. Томск: Изд-во Том. ун-та; 2013; 1: 488.

## References

1. Professor Vasil'tsev — "light" available. *Dialogue*. Seversk, 1997. February 13 (In Russ).
2. In the heart of the Institute of Cardiology. Output. Appendix to the newspaper "Red Flag". 2000. September 9th (In Russ).
3. Tetenev F. F. New theories - in the XXI century. Tomsk; 2003 (In Russ).
4. In memory of Vasil'tsev Yaroslav Stepanovich. *Siberian Medical Journal*. 2006; 3: 91 (In Russ).
5. Professors of the Medical Faculty of the Imperial (State) University of Tomsk — Tomsk Medical Institute — Siberian State Medical University (1878–2013): Biographical Dictionary / S. F.

Fominykh, S. A. Nekrylov, M. V. Gribovsky, G. I. Mendrin, A. I. Ven-gerovsky, V. V. Novitsky. 2nd ed., corr. and add. Tomsk: Publishing house Tom. University; 2013; 1: 488 (In Russ).

*Поступила 06.12.2018*  
*Received December 06.2018*

## Сведения об авторах

**Грибовский Михаил Викторович**, канд. ист. наук, доцент кафедры современной отечественной истории исторического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета.

**Некрылов Сергей Александрович\***, д-р ист. наук, профессор, заведующий кафедрой современной отечественной истории исторического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета.  
E-mail: san\_hist@sibmail.com.

## Information about the authors

**Mikhail V. Gribovskiy**, Cand. Sci. (Hist.), Associate Professor of the Department of Modern Russian History, National Research Tomsk State University.

**Sergey A. Nekrylov\***, Dr. Sci. (Hist.), Professor, Head of the Department of Modern Russian History, National Research Tomsk State University.  
E-mail: san\_hist@sibmail.com.



## РЕЦЕНЗЕНТЫ СИБИРСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА REVIEWERS OF THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

От имени коллектива редакционной коллегии издания «Сибирский медицинский журнал» хочу выразить слова искренней признательности нашим приглашенным редакторам и рецензентам, всем тем, кто помог нам с экспертной оценкой работ, опубликованных в журнале в уходящем году.

Ниже мы приводим поименный список специалистов, которые помогли нам, не считаясь со своей профессиональной занятостью. Они щедро отдавали свое время и опыт для тщательного изучения результатов научных исследований, представленных в рукописях наших авторов, и последующего продвижения представленных работ в открытый доступ, чтобы с ними могли ознакомиться наши читатели.

В 2018 г. рукописи статей, поступившие в журнал, рецензировали:

**Екатерина Викторовна Акимова**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр Томского НИМЦ, г. Тюмень

**Валентина Михайловна Алифирова**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

**Яна Джоновна Анфиногенова**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения популяционной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Марина Борисовна Аржаник**, кандидат педагогических наук, доцент кафедры физики с курсом высшей математики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

**Роман Ефимович Баталов**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Жанета Владимировна Веснина**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Юрий Юрьевич Вечерский**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Александр Васильевич Врублевский**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения атеросклероза и ишемической болезни сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Евгений Викторович Вышлов**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Алла Анатольевна Гарганеева**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Олег Валерьевич Гребенюк**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

**Громова Елена Алексеевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины, г. Новосибирск

**Игорь Владимирович Долгалев**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

**Алексей Валерьевич Евтушенко**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Константин Валерьевич Завадовский**, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Марина Викторовна Завьялова**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

**Надежда Эдвиновна Звартау**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и лечения артериальной гипертензии, начальник организационно-методического управления по кардиологии и ангиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Виталий Вадимович Калюжин**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

**Наталья Анатольевна Капилевич**, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Сергей Иосифович Карась**, доктор медицинских наук, заведующий отделом координации научной и образовательной деятельности НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Ростислав Сергеевич Карпов**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Василий Васильевич Кашталац**, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

**Юрий Владимирович Кистенев**, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой физики с курсом высшей математики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

**Ольга Юрьевна Кореннова**, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск

**Александр Николаевич Корнетов**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной психологии и поведенческой медицины ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

**Ирина Георгиевна Куценко**, доктор медицинских наук, профессор, и. о. заведующего кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

**Иван Вадимович Максимов**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Леонид Николаевич Маслов**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Галина Петровна Нарциссова**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник группы функциональной и ультразвуковой диагностики Центра новых технологий ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск

**Татьяна Михайловна Попонина**, доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

**Алексей Николаевич Репин**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Татьяна Михайловна Рипп**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Алла Владимировна Сваровская**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Александр Анатольевич Соколов**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Татьяна Евгеньевна Суслова**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Анна Геннадьевна Сыркина**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Ирина Анатольевна Трубачева**, доктор медицинских наук, заведующая отделением популяционной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Владимир Юрьевич Усов**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Владимир Иванович Чернов**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности Томского НИМЦ, заведующий отделением радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ

*Заместитель главного редактора,  
доктор медицинских наук  
И.А. Трубачева*

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ / INFORMATION FOR AUTHORS

### Уважаемые коллеги!

При оформлении статей для публикации в журнале «Сибирский медицинский журнал / Siberian Medical Journal» просим руководствоваться принятыми в нашем издании правилами. Они разработаны на основании действующего законодательства Российской Федерации с учетом требований Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации и Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, предложенных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE). Наименование и содержание научных работ, публикуемых в «Сибирском медицинском журнале», должно соответствовать четырем группам специальностей научных работников: 14.01.00 — клиническая медицина; 14.02.00 — профилактическая медицина; 14.03.00 — медико-биологические науки; 14.04.00 — фармацевтические науки.

### I. АВТОРСКИЕ ПРАВА

Авторы, направляя статью в редакцию, поручают ей обнародовать произведение посредством его опубликования в электронном и в печатном виде и соглашаются на следующие условия:

- авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии *Creative Commons Attribution License*, которая позволяет распространять данную работу с обязательной ссылкой на авторов и публикацию в этом журнале;
- авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению результатов и большому количеству ссылок на данную работу (см. *The Effect of Open Access*).

### II. УСЛОВИЯ ПУБЛИКАЦИИ СТАТЬИ

2.1. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. Все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат»; уникальность текста статьи должна составлять не менее 70%. При выявлении идентичных текстов одного и того же автора в других печатных и электронных изданиях статья снимается с публикации.

2.2. Статьи, претендующие на публикацию, должны быть четко структурированными, актуальными, обладать научной новизной, содержать постановку задач

(проблем), описание методики и основных результатов исследования, полученных автором, а также выводы (заключение); соответствовать правилам оформления данного журнала.

2.3. Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

2.4. Статья должна иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала от учреждения, в котором выполнена работа. В редакцию материалы направляются online на официальном сайте журнала по адресу <http://cardiotomsk.elpub.ru>.

2.5. Рукопись должна быть вычитана и подписана всеми авторами, которые несут ответственность за научно-исследовательский уровень, грамматическую и стилистическую корректность публикуемого материала.

### III. ТРЕБОВАНИЯ К СТРУКТУРЕ И ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЬИ

**Объем** оригинальной статьи не должен превышать 15 страниц, обзоров и лекций — до 20 страниц, описаний случаев из практики — 4–5 страниц формата А4, включая иллюстрации и список литературы. Рукопись представляется online в формате .doc/.docx с иллюстративным материалом в формате .jpeg/.bmp/.gif/.tiff.

**Текст статьи** должен быть набран через 1,5 интервала, шрифт Times New Roman, размер шрифта — 14 пт; поля по 20 мм с каждой стороны. Нумерация страниц обязательна.

Текст не должен быть перегружен аббревиатурами, большим количеством таблиц (*не более 3–4*) и рисунков (*не более 4–5*). Таблицы и рисунки должны быть хорошо читаемы. Они размещаются непосредственно в тексте статьи, их размер не должен превышать 170×240 мм, разрешение рисунков 300 dpi или 2000×3000 пикселей. Все графические изображения (*рисунки, графики, схемы, фотографии*) именуется как рисунки, имеют последовательную нумерацию и подрисуночную подпись. Реко-

мендуется также прилагать к статье рисунки отдельным файлом в одном из форматов .jpeg/.bmp/.gif/.tiff.

**Первая страница** включает индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения, где выполнена работа. Фамилии авторов следует транслитерировать по системе *BGN (Board of Geographic Names)* с помощью автоматической системы транслитерации <http://www.translit.ru>. Необходимо указывать официально принятые наименования организации на русском и английском (при наличии) языках. Рекомендуем авторам проверять англоязычное название учреждения на сайте <https://grid.ac>.

В обязательном порядке указывается информация **о наличии/отсутствии конфликта интересов** при проведении исследования и написании статьи, а также **источнике финансирования** с особым акцентом на наличие/отсутствие спонсорской поддержки. Возможные варианты предоставления информации в отношении конфликта интересов: «*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*», либо авторы указывают наличие и суть имеющегося конфликта. В отношении источника финансирования: «*Грант...*», «*Научно-исследовательский институт...*» и др.

**Резюме (аннотация)** обязательно должно быть представлено на русском и английском языках. Аннотация выполняет функцию независимого от статьи источника информации. Для англоязычного/англоговорящего пользователя резюме на английском языке является единственным источником информации о содержании работы. Написанная качественным английским языком аннотация увеличивает вероятность цитирования статьи. При переводе резюме следует использовать англоязычную специальную терминологию.

Аннотация должна быть информативной, структурированной, отражающей основное содержание и все разделы статьи (цель, материал и методы, результаты, обсуждение, заключение или выводы). Объем аннотации не превышает 300 слов. В тексте аннотации следует избегать вводных фраз, общих формулировок, сокращений и условных обозначений. Для изложения следует использовать активный, а не пассивный залог («исследование показало...», а не «в исследовании было показано...»), избегать сложных синтаксических конструкций, особенно в англоязычном варианте. Аннотация заканчивается перечнем ключевых слов (не более 10 слов и словосочетаний), которые отражают основное содержание статьи.

**План построения статей.** Для статей, содержащих результаты оригинальных исследований, рекомендуются следующие разделы: Введение, Материал и методы, Результаты и обсуждение, Выводы и/или Заключение, Литература / References. Обзоры и лекции, статьи по истории медицины, общественному здоровью и здравоохранению могут не содержать вышеуказанных разделов.

**Введение.** Приводится обоснование актуальности, четко формулируется цель исследования.

**Материал и методы.** Приводится дизайн (схема проведения) исследования; описание исследованных групп

с обязательным указанием количества пациентов/животных в группе и их характеристик. Необходимо указать, какие компьютерные программы и статистические методы применялись для обоснования полученных выводов. Согласно современным правилам, рекомендуется вместо термина «достоверность различий» использовать термин «уровень статистической значимости различий». В каждом конкретном случае необходимо указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости  $p$  для соответствующего статистического критерия. Если применение статистических критериев имеет ограничения, необходимо указать способ и результаты проверки этих ограничений, в частности нормального закона распределения при использовании параметрических критериев.

Рукописи статей могут быть отклонены редакцией журнала, если дизайн исследования не соответствует его цели и задачам, отсутствует статистический анализ при достаточном объеме экспериментальных данных, некорректно использованы или описаны применяемые статистические методы.

**Результаты.** В логической последовательности представляются результаты исследования в виде текста, таблиц или рисунков, выделяются наиболее значимые закономерности. Следует избегать повторения в тексте данных из таблиц или рисунков.

**Обсуждение.** Содержит интерпретацию полученного материала и его сопоставление с подобными работами других авторов. Указывается соответствие полученных данных сформулированной гипотезе. Обсуждаются ограничения выполненного эксперимента, предложения по практическому применению результатов и развитию будущих исследований.

**Заключение.** Содержит краткие итоги разделов статьи без повторения формулировок, приведенных в них. Выводы работы должны подтверждаться результатами проведенного статистического анализа, а не носить декларативный характер.

**Литература / References.** Авторы несут ответственность за правильность представленных библиографических данных. Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии АМА (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). От правильного представления источников информации зависит правильная оценка публикационных показателей авторов и организаций, в том числе в зарубежных базах данных.

В оригинальных статьях следует цитировать не менее 20 источников, в обзорах — до 60. Библиографическая информация должна быть современной, авторитетной и исчерпывающей; ссылки даются на первоисточники. В список цитированной литературы рекомендуется включать преимущественно работы, опубликованные в течение последних 5 лет. Допускается самоцитирование авторов не более 10% от количества источников в списке литературы. Нежелательны ссылки на диссертации, авторефераты, материалы, опубликованные в сборниках конференций, съездов и т.д.



В списке литературы источники информации перечисляются в порядке их цитирования по тексту. В тексте статьи они обозначаются цифрами, заключенными в квадратные скобки. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице в квадратных скобках сразу после описания источника на языке оригинала. При этом фамилии авторов русскоязычных источников информации транслитерируются, названия статей и книг представляются в виде перевода на английский язык, выходные данные — на английском языке и/или транслитерируются. Завершается описание русскоязычного источника указанием языка оригинала в круглых скобках (In Russ). Для транслитерации рекомендуется использовать автоматическую систему (<http://www.translit.ru>).

Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме в соответствии с каталогом названий базы данных MEDLINE (NLM Catalog), при этом точка ставится после каждого сокращенного слова в названии. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus. Если журнал не индексируется в MEDLINE, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя; недопустимо сокращать название статьи.

Порядок библиографического описания источника информации: а) автор(ы) книги или статьи (*включаются все авторы с инициалами после фамилий*); б) название книги или статьи; в) выходные данные. В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители.

В библиографическом описании книги после фамилий и инициалов авторов и названия приводятся: город, где она издана, после двоеточия — название издательства, после точки с запятой — год издания (после года издания ставится двоеточие), страницы. Город, где издана книга, приводится полностью, за исключением Москвы (М.) и Санкт-Петербурга (СПб.). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки с заглавной буквы ставится «В кн.» (в английской версии «In») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в качестве него редактора, затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала указываются фамилии и инициалы всех авторов, затем название статьи. Название журнала (*курсивом*). После названия журнала ставится точка. Затем указывается год выхода журнала; том (номер журнала); номера страниц «от» и «до». Если у цитируемого материала есть идентификатор DOI (Digital Object Identifier), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

#### Пример описания книги

Медик В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. М.: Медицина; 2003:512 [Medik V.A. Morbidity of the Population: History, Current State and Methodology of the Study. Moscow: Medicina; 2003:512] (In Russ).

#### Пример описания статьи

Крылатов А.В., Серебров В.Ю., Ваизова О.Е., Дьякова Е.Ю. Каннабиноидергическая регуляция функционального состояния сердца (часть I). *Сибирский медицинский журнал*. 2017;32(3):7–13. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13 [Krylatov A.V., Serebrov V.Yu., Vaizova O.E., Dyakova E.Yu. Cannabinoidergic Regulation of Functional State of Heart (Part I). *Sibirskiy medicinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2017;32(3):7–13. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13] (In Russ).

**Сведения об авторах** (на русском и английском языках) размещаются в конце статьи и включают следующую информацию:

фамилия, имя, отчество;  
ученая степень;  
ученое звание;  
место учебы, работы (полностью);  
должность;  
полный почтовый служебный адрес и e-mail.

Отдельно указываются контакты автора, с которым редакция будет вести переписку: фамилия, имя, отчество, почтовый адрес и телефон (желательно мобильный), адрес электронной почты.

#### Информация о вкладе авторов

Если в авторском списке представлены более 4 авторов, обязательно указывается вклад в данную работу каждого автора. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов, участие авторов в работе может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение для публикации рукописи.

#### Благодарности

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их согласия с подзаголовком «Выражение признательности».

## IV. ПОРЯДОК ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ И РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ

4.1. К рассмотрению принимаются статьи, оформленные в строгом соответствии с установленными правилами подачи материалов для публикации. В течение 7 дней авторам отправляется уведомление о получении статьи. В случае несоответствия правилам оформления статья может быть возвращена авторам на доработку.

4.2. Редакционная коллегия обеспечивает рецензирование всех рукописей в соответствии с требованиями ВАК РФ к изданиям, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертационных исследова-

ний на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук. Рецензирование является двойным «слепым» и проводится признанными специалистами, имеющими в течение последних 3 лет публикации по тематике экспертируемой статьи, а также специалистом в области медицинской статистики.

4.3. Рецензирование рукописей проводится бесплатно.

4.4. Авторам отправляется рецензия как с положительной, так и с отрицательной оценкой для ознакомления с мнением эксперта. В случае наличия у рецензентов замечаний статья возвращается авторам на доработку. Рецензии могут быть также направлены в Министерство образования и науки РФ при поступлении в редакцию журнала соответствующего запроса.

4.5. Доработанная авторами рукопись направляется на повторное рецензирование.

4.6. Рецензии хранятся в архиве редакции в течение 5 лет вместе с оригиналами статей.

4.7. Редакционная коллегия оставляет за собой право производить редакционные изменения, не искажающие основное содержание статьи.

4.8. Редакционная коллегия оставляет за собой право отклонить статью. Если статья не удовлетворяет требованиям журнала по тематике, научному уровню, новизне, глубине исследования, автору направляется мотивированный отказ. Фамилия рецензента может быть сообщена автору лишь с согласия рецензента.

4.9. Взгляды авторов и редакционной коллегии могут не совпадать, в этом случае может быть сделано подстрочное примечание к статье.

4.10. Статьи печатаются в порядке очередности их поступления в редакцию. Если статья направляется автору на доработку, то датой поступления статьи считается дата возвращения доработанной рукописи.

4.11. В одном номере журнала не может быть опубликовано более двух статей одного автора.

4.12. Согласно решению редакционной коллегии журнала от 15.01.2010 (протокол № 9) все редакционно-полиграфические услуги в журнале «Сибирский медицинский журнал» (Томск) осуществляются **на платной основе**. Их стоимость за одну страницу рукописи формата А4 составляет **200 руб.** После решения о направлении статьи в печать авторам высылается письмо с информацией о размере целевого взноса за публикацию, который перечисляется на расчетный счет НИИ кардиологии.

Платежные реквизиты для перечисления:

ИНН 7019011979

КПП 701745006

р/с 40501810500002000002 в ОТДЕЛЕНИИ ТОМСК г. ТОМСК

Лицевой счет: УФК по Томской области (НИИ кардиологии л/с 20656В74030)

БИК 046902001

ОКПО 00537680

ОКВЭД 73.10

ОГРН 1027000861568

ОКТМО 69701000001

КБК 000 000 00000 00 0000 180 (**целевой взнос за публикацию статьи в Сибирском медицинском журнале**)

После оплаты публикации в журнале «Сибирский медицинский журнал» просим Вас уведомить об этом редакцию, переслав скан платежного документа на e-mail: smj@cardio-tomsk.ru.

**Бесплатно публикуются только статьи аспирантов в моноавторстве при условии предоставления справки с места учебы.**

«Сибирский медицинский журнал» включен в Перечень ВАК рецензируемых научных изданий (29.12.2015), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (отрасль науки: 14.00.00 — Медицинские науки) по следующим специальностям:

- 14.01.00 — клиническая медицина;
- 14.02.00 — профилактическая медицина;
- 14.03.00 — медико-биологические науки;
- 14.04.00 — фармацевтические науки.

Помимо указанных специальностей традиционно публикуются статьи и по истории медицины, учитывая историческое прошлое журнала, который был основан в 1922 году и являлся одним из первых научно-практических медицинских изданий на территории Сибири и Дальнего Востока.

Подписной индекс в каталоге Роспечать 20232  
Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны  
Журнал включен в систему Российского индекса научного цитирования

**На первой странице обложки** помещен портрет  
известного томского кардиолога, доктора медицинских наук, профессора  
**Ярослава Степановича Васильцева**  
(1935–2006)

При перепечатке материалов из «Сибирского медицинского журнала» ссылка на источник обязательна.  
Редакция не имеет возможности возвращать рукописи, дискеты и CD.  
Ответственность за достоверность сведений в рекламе и объявлениях несет рекламодатель.

**Оригинал-макет выполнен ООО «БЕАН»**  
Россия, 603155, Нижний Новгород, ул. Большая Печёрская, 26, оф. 417В  
Тел.: (831) 435 25 10, +7 929 038 04 33

Формат 64×90/8. Тираж 500 экз.  
Отпечатано с электронного файла.  
Бумага UPM мелованная глянцевая. Гарнитура GaramondNarrowC.  
Отпечатано: типография ООО «БЕАН»  
Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5.

NEOMED



Поставка  
высокотехнологич-  
ного медицинского  
оборудования  
и расходных материалов

Г. Томск, пр. Фрунзе, д.115, оф.413  
+7 (3822) 60-99-32  
[neomed.tomsk.ru](http://neomed.tomsk.ru)