

**Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет**

ПАНОВ А.В.

ИБС. Стенокардия напряжения

IV КУРС

# Этапные периоды изучения атеросклероза

- 1912 г. – Н.Н.Аничков получил экспериментальную модель атеросклероза у кролика путем регулярного добавления в пищу холестерина
- 1938 г. – Карл Мюллер описал семейную форму гиперхолестеринемии с ранними признаками атеросклероза в различных зонах
- 1949 г. – Goffman и соавт. выделили различные классы липопротеидов
- 1961 г. – Фремингемское исследование, выявление факторов риска
- 1973 г. – Нобелевская премия Goldstein и Brown (1985) - открытие рецепторов к ЛПНП, описание генетических дефектов рецепторов
- 1976 г – Акиро Эндо – открытие мевастатина (SANKYO)
- 1993 г. – Триумфальное завершение 1-го этапа Скандинавского исследования 4S
- 2003 г. – Abdifabel M et al. – открытие мутации, увеличивающей активнсть PCSK9, приводящей к семейной ГХ

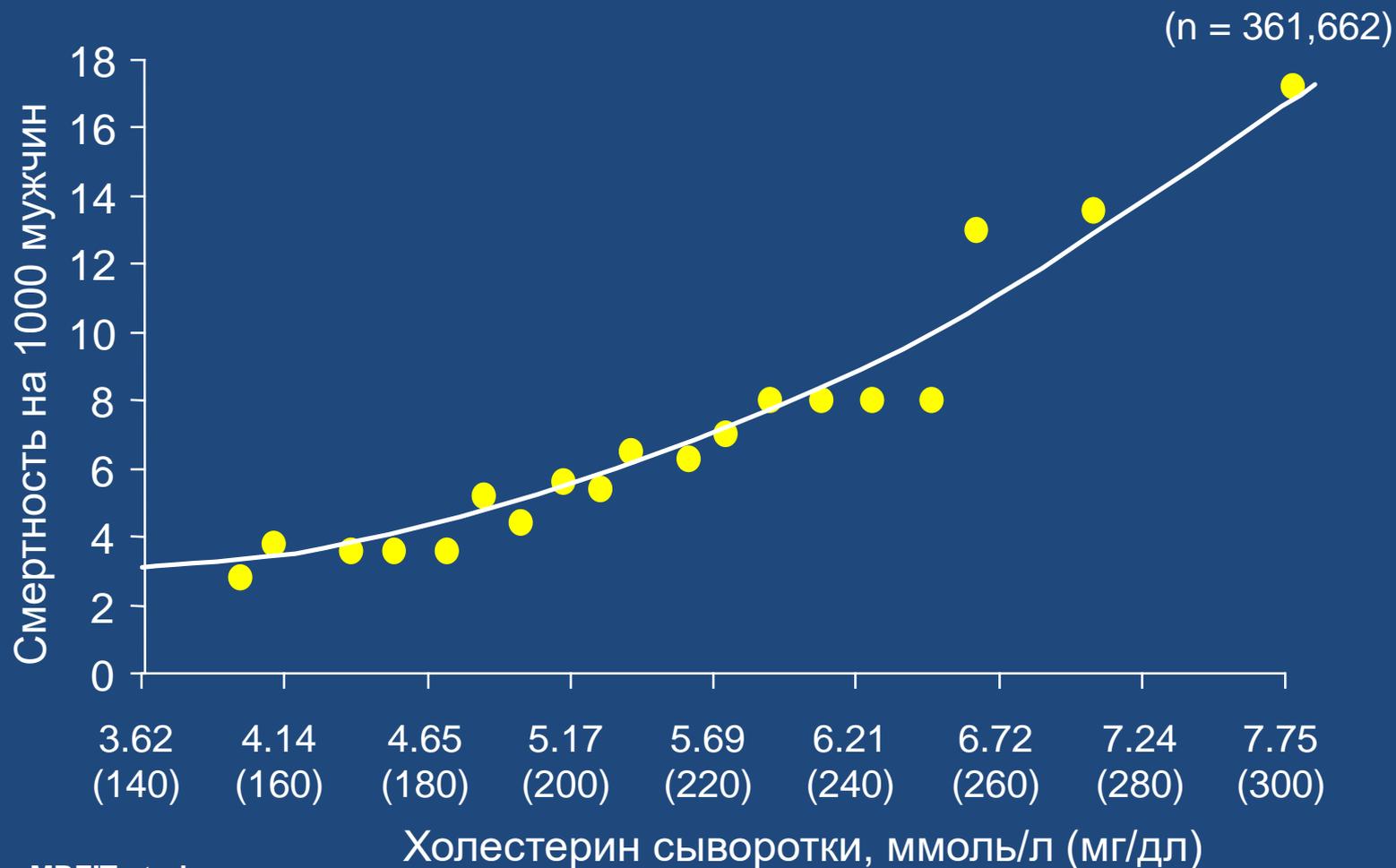
**Атеросклероз - вариабельная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки**

**ВОЗ 1970**

**Таблица 3.** Факторы риска развития атеросклероза.

Факторы риска		Класс	Уровень
Возраст	Мужчины >45 лет, женщины >55 лет или с ранней менопаузой.	I	C
Курение	Вне зависимости от количества.	I	C
Артериальная гипертония	АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов.	I	C
Сахарный диабет 2 типа	Глюкоза натощак >6,0 ммоль/л.	I	C
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	ИМ или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте <55 лет, у женщин <60 лет.	I	C
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза.	IIa, IIb и III тип.	I	C
Абдоминальное ожирение	Объем талии: у мужчин $\geq 94$ см, у женщин $\geq 80$ см.	I	C
Хроническое заболевание почек*	ХПН со снижением СКФ <60 мл/мин или гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, пиелонефрит, структурные патологии почек**.	IIb	C

Высокий уровень общего холестерина коррелирует с более высокой частотой смертельных исходов, связанных с ИБС  
Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)



Data from MRFIT study.

Martin MJ et al. *Lancet* 1986;ii:933-936.

# Строение липопротеидов



In: Fast Facts - Hyperlipidaemia. Eds Durrington P, Sniderman A. Health Press Ltd, Oxford, 2000. 1-17.

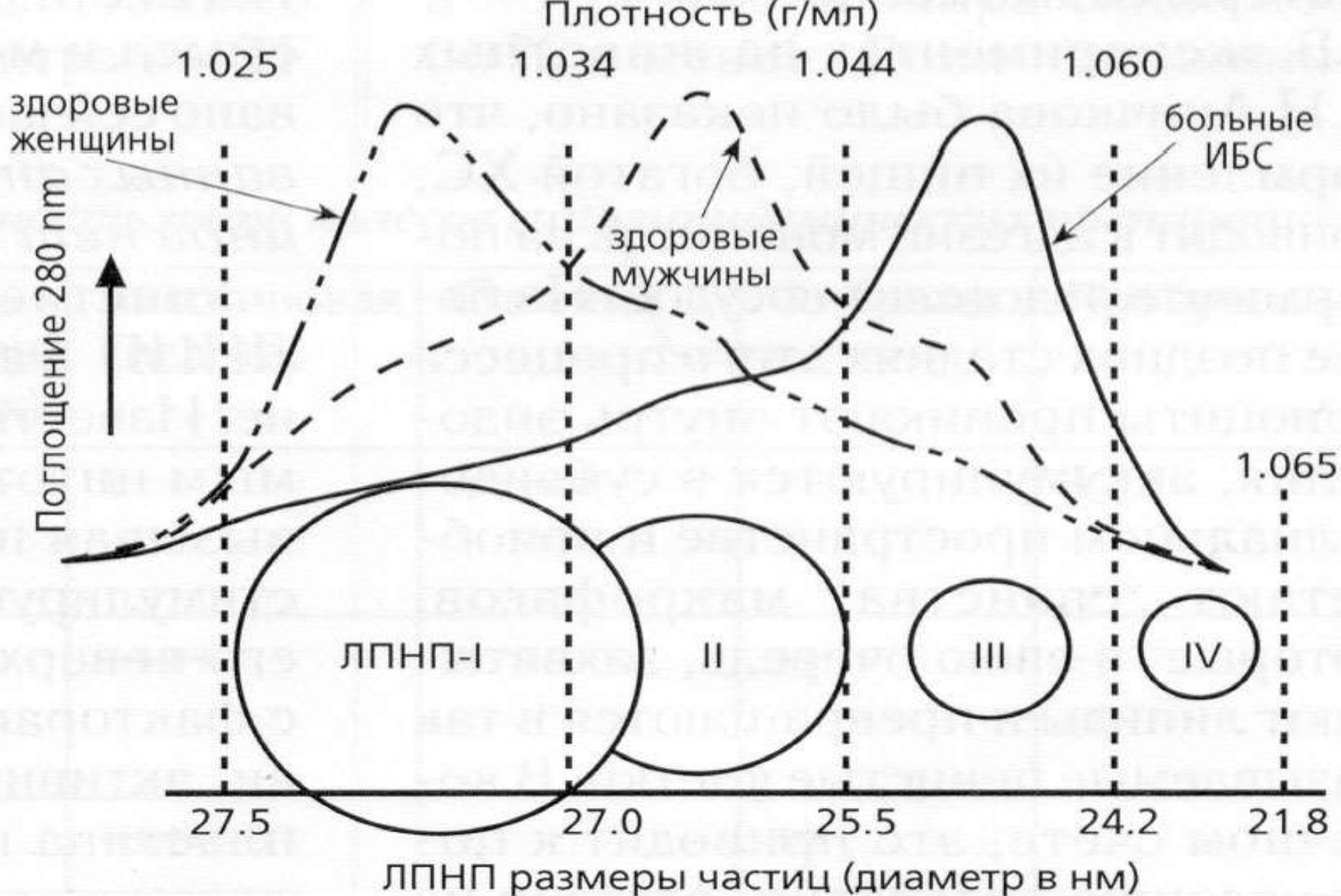
# Классификация липопротеидов

Основанная на плотности:

- **Хиломикроны**
- **Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП)**
- **Липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП)**
- **Липопротеиды низкой плотности (ЛНП)**
- **Липопротеиды высокой плотности (ЛВП)**

# Холестерин ЛНП

- **Строгая корреляция с атеросклерозом и ССЗ**
- **Повышение на 10% приводит к повышению риска ИБС на 20%**
- **Больше всего холестерина находится в ЛПНП**
- **Малые и плотные ЛПНП более атерогенные, чем большие и малой плотности, ЛП(а)**

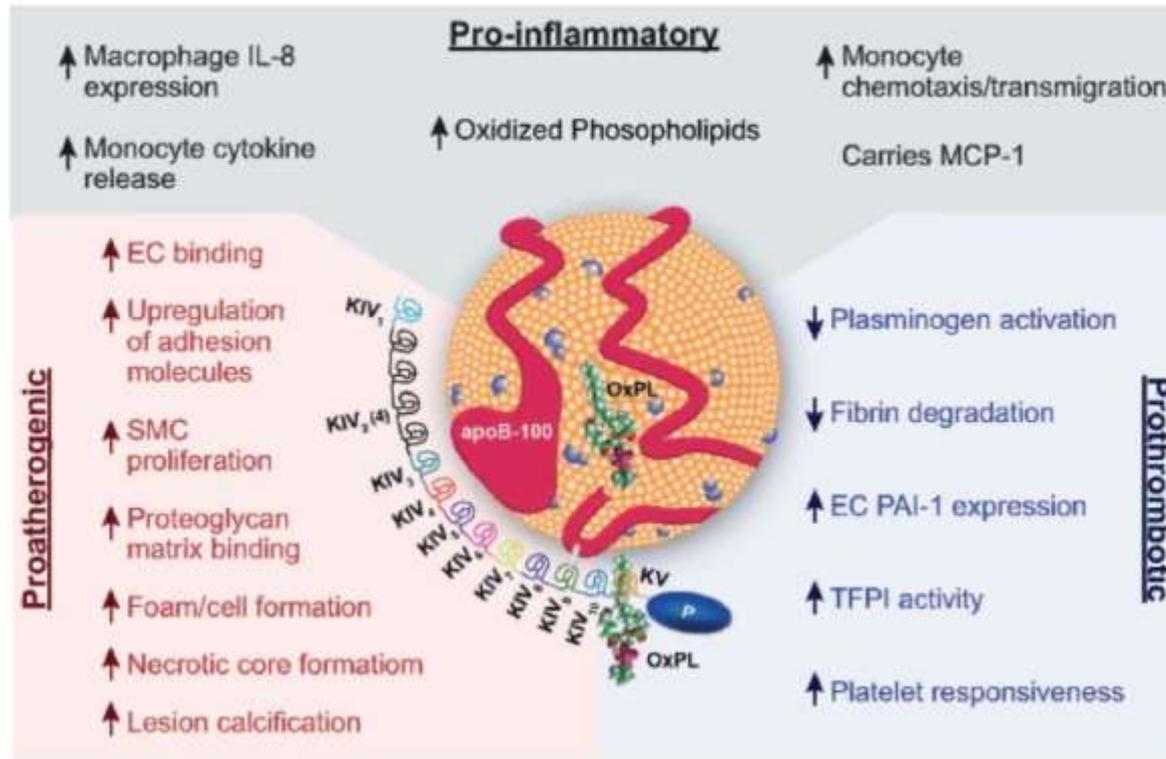


*Субфракции ЛПНП в зависимости от размера и плотности частиц (по данным ультрацентрифугирования)*

# Липопротейд (а)

**Липопротейд (а)** (лиipopротейд «а» маленькое, ЛП(а); *Lipoprotein (a)*, *Lp(a)*) — подкласс липопротейдов плазмы крови человека. Является фактором риска ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний. Отличается высоким полиморфизмом в своем белковом компоненте аполиipopротейне (а) и высокой гетерогенностью концентрации в крови. Частица ЛП(а) по структуре и липидному составу похожа на частицу ЛНП. Она также содержит апоВ-100, но в отличие от ЛНП с апоВ-100 связан дополнительный белок — аполиipopротейд (а).

## Механизмы реализации эффектов Лр (а) на развитие АССЗ



# Холестерин ЛВП

- **ЛПВП обладают протективным эффектом в отношении риска атеросклероза и ИБС**
- **Эпидемиологические исследования показали, что чем ниже уровень ЛПВП, тем выше риск атеросклероза и ИБС**
- **ЛПВП снижается при курении, ожирении и низкой физической активности**

# Причины дислипидемий

- I. Первичная (моногенная, полигенная)
- II. Вторичная
  - 1. СД 2 типа
  - 2. ХПН
  - 3. Нефротический синдром
  - 4. Гипотиреоз
  - 5.. Гиперурикемия
  - 6. Ожирение
  - 7. Избыточное употребление алкоголя
  - 8. Холестаз
  - 9. Беременность
  - 10. Anorexia nervosa
  - 11. Липодистрофия
  - 12. Лекарственные препараты (тД, неселективные  $\beta$ -АБ, эстрогены, кортикостероиды, анаболические стероиды, циклоспорин)

*Приложение к журналу “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”  
(Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и  
лечения атеросклероза. Российские рекомендации III пересмотр 2007)*

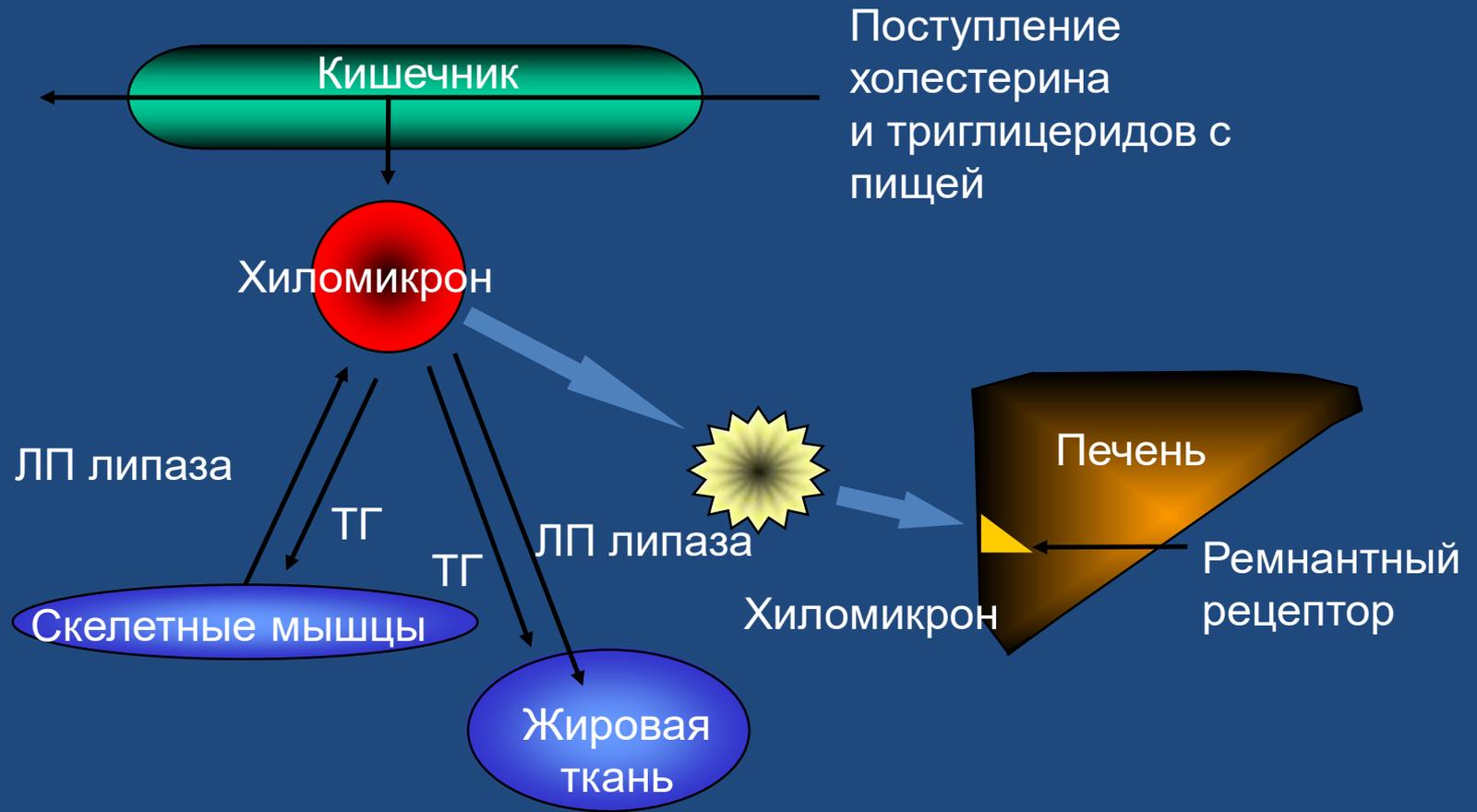
# Классификация дислипидемий по Фредриксону (ВОЗ)

Фенотип	Класс ЛП	Холестерин плазмы	ТГ плазмы	Атеро-генность	Распростра-ненность
I	Хиломикроны	N – ↑	↑↑↑↑↑	Не доказана	Редко
IIa	ЛНП	↑↑	N	+++	Часто
IIb	ЛНП и ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++	Часто
III	ЛППП	↑↑	↑↑↑	+++	Промежут.
IV	ЛПОНП	N – ↑	↑↑	+	Часто
V	ЛПОНП и хиломикроны	N – ↑	↑↑↑↑↑	+	Редко

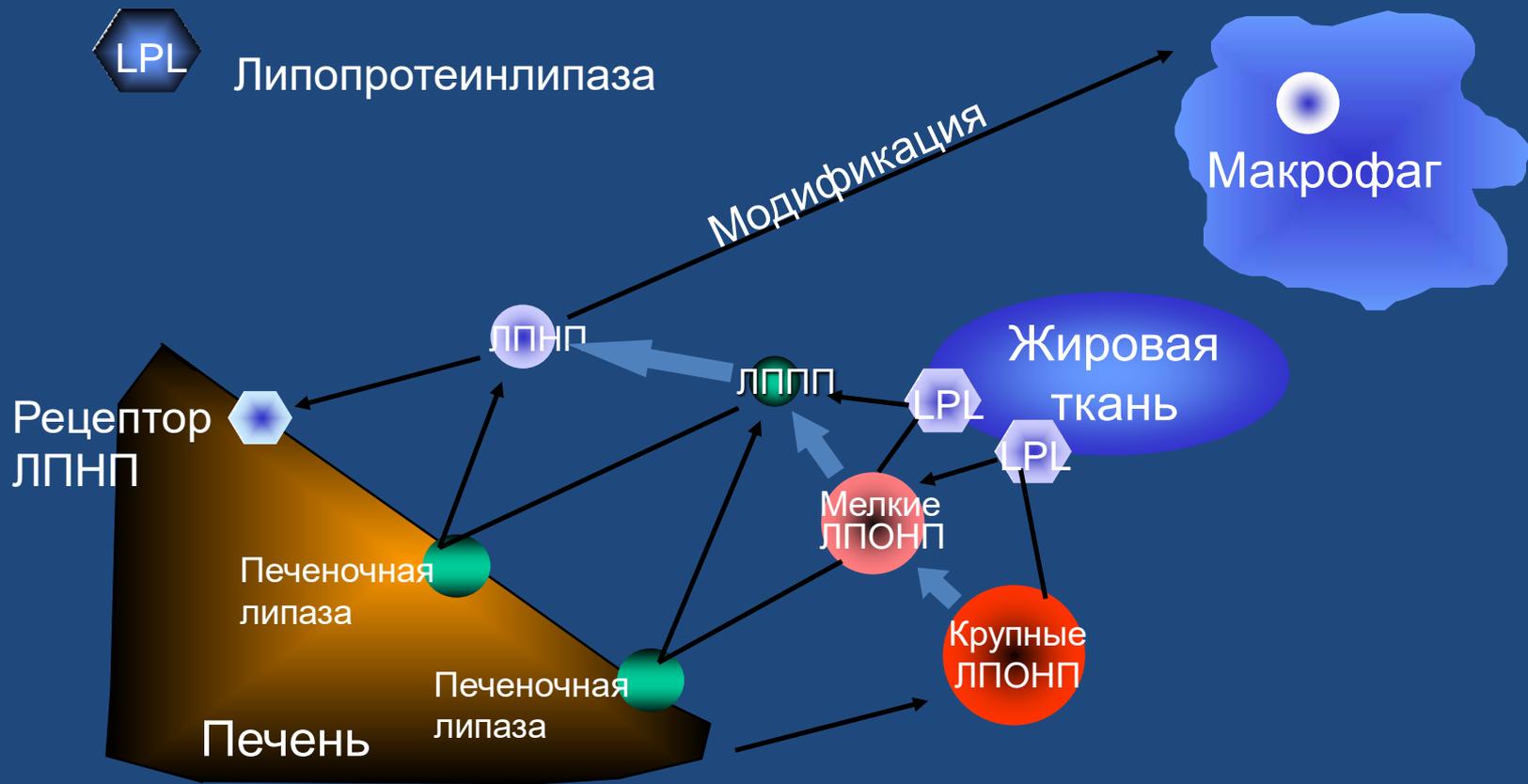
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности; ЛППП - липопротеиды промежуточной плотности; ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности. Уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в классификации Фредриксона не учитывается

(Adapted from Yeshurun *et al.*, 1995)

# Метаболизм экзогенных липидов

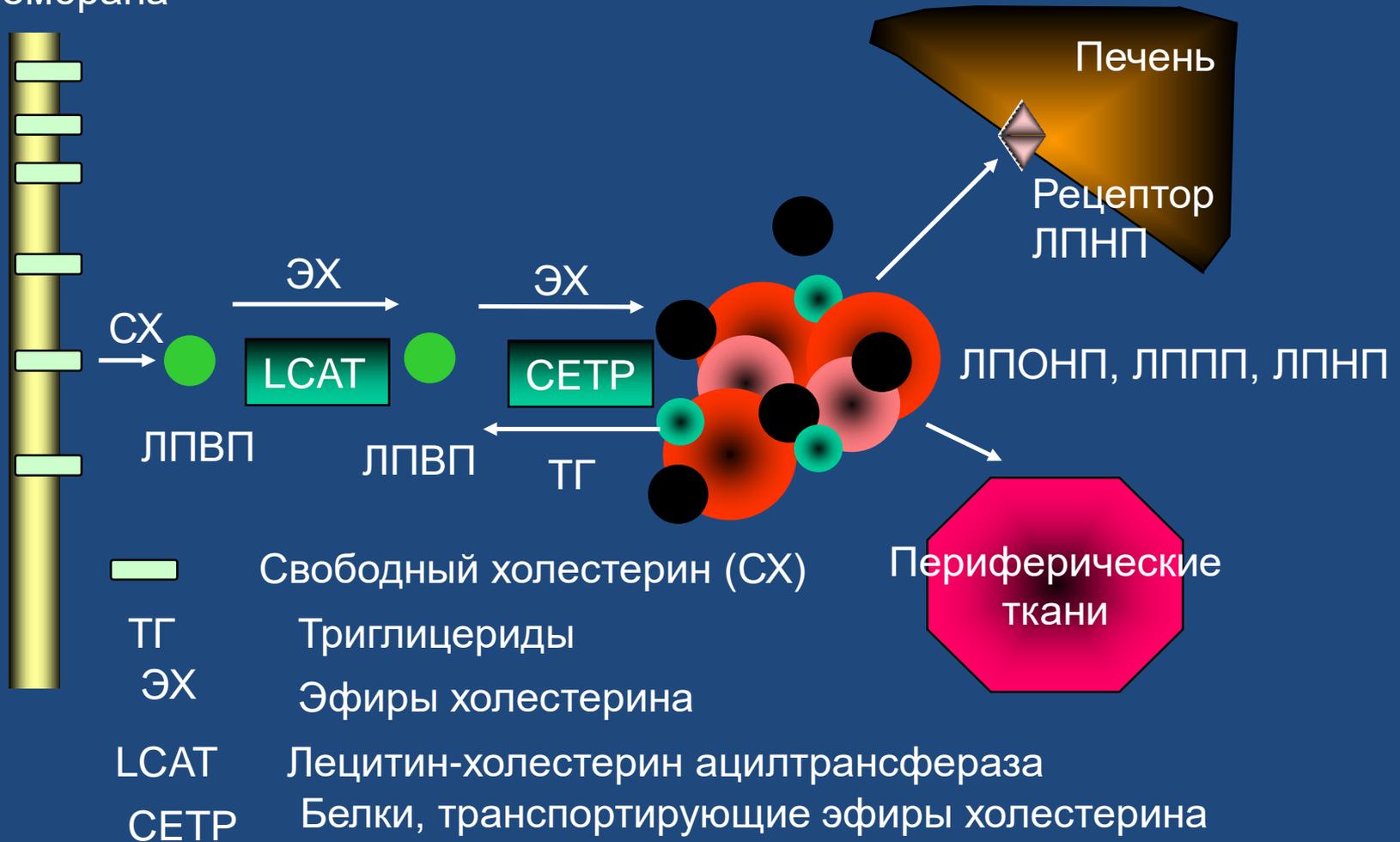


# Метаболизм эндогенных липидов



# Транспорт холестерина

Клеточная мембрана



# Патогенез развития атеросклеротической бляшки

Повреждение эндотелия



Защитная реакция, образование адгезивных молекул



Прилипание моноцитов и Т-лимфоцитов к эндотелию



Миграция в субэндотелиальное пространство



Захват макрофагами окисленных LDL-C



Образование пенистых клеток



Жировые полосы и бляшки

# Стадии атеросклеротической бляшки

Пенистые  
клетки(I)

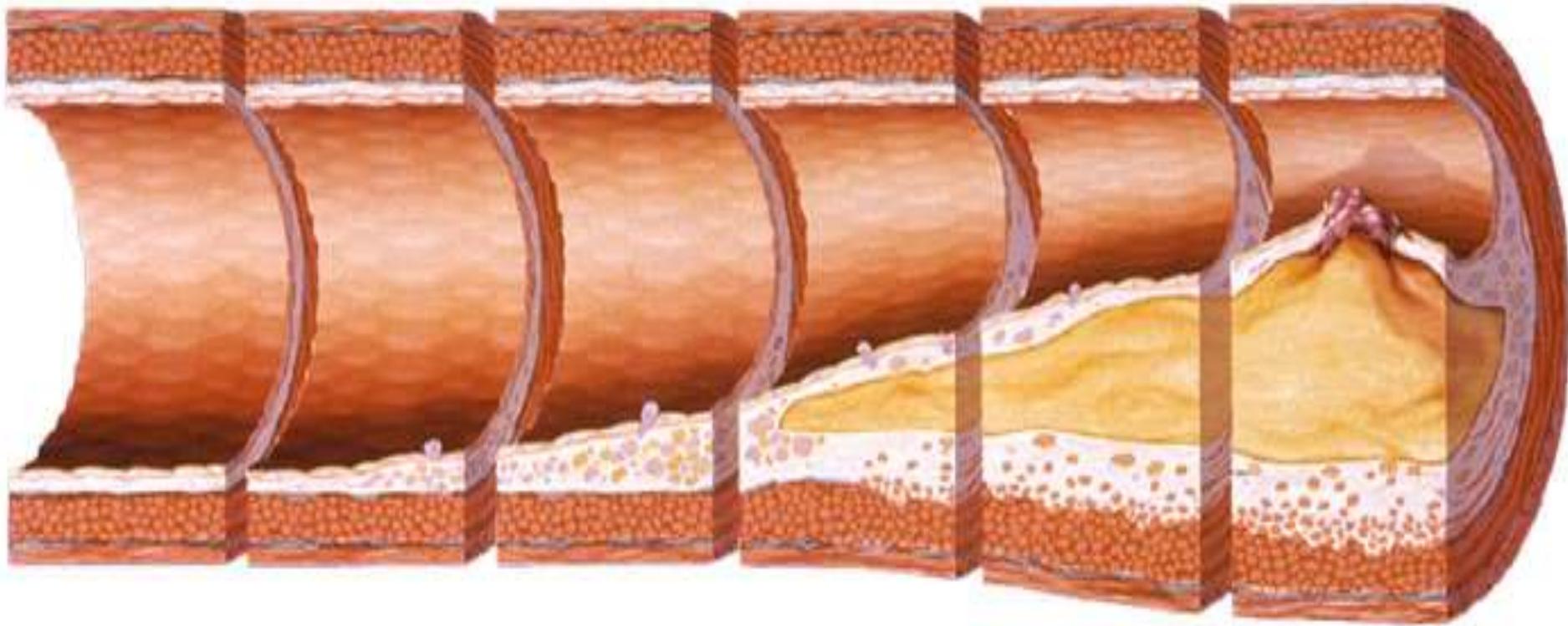
Жировая  
полоска(II)

Выход из  
клетки (III)

Липидное  
ядро (IV)

Фиброзная  
Покрышка(V)

Разрыв бляшки  
Тромбоз (VI)



↑ Действие факторов ↑ риска



С первых десятилетий жизни

С 30 лет

С 40 лет

Adapted from Stary HC et al. *Circulation*. 1995;92:1355-1374.

# Нестабильная и стабильная бляшки

Нестабильная бляшка

Стабильная бляшка



# Клинические проявления атеросклероза

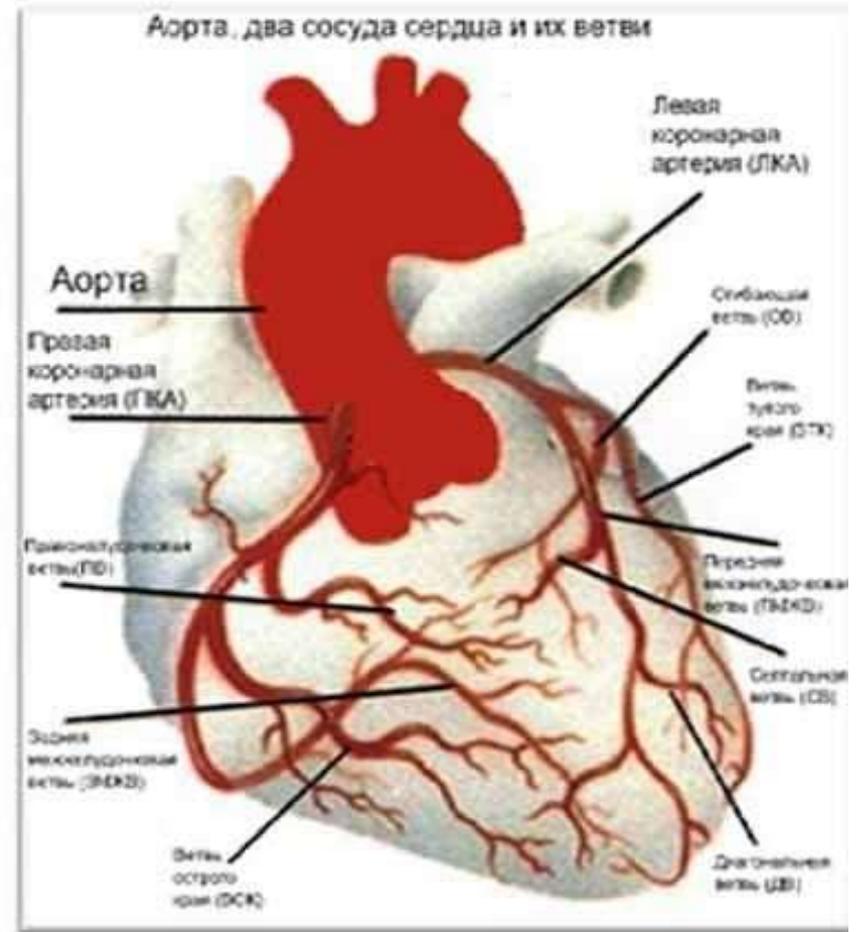
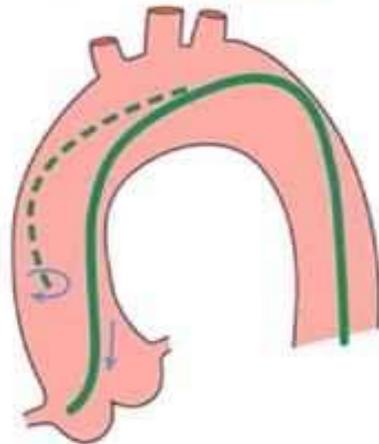
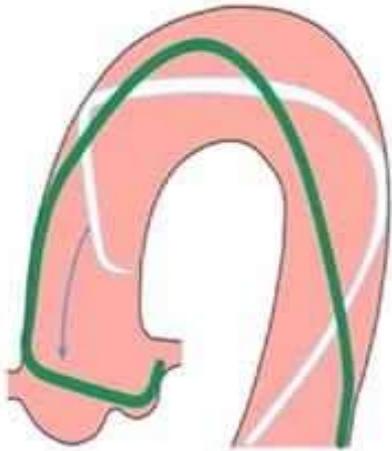
(обусловлены сужением, спазмом, тромбозом, эмболией)

- **Поражение коронарных сосудов**
  - стенокардия, инфаркт миокарда, внезапная коронарная смерть
- **Поражение сосудов головного мозга**
  - транзиторные ишемические атаки, инсульт
- **Поражение периферических сосудов**
  - перемежающаяся хромота, гангрена
- **Поражение сосудов почек**
  - вазоренальная гипертензия
- **Поражение аорты и крупных сосудов**
  - образование аневризм

# Визуализирующие методики оценки атеросклероза

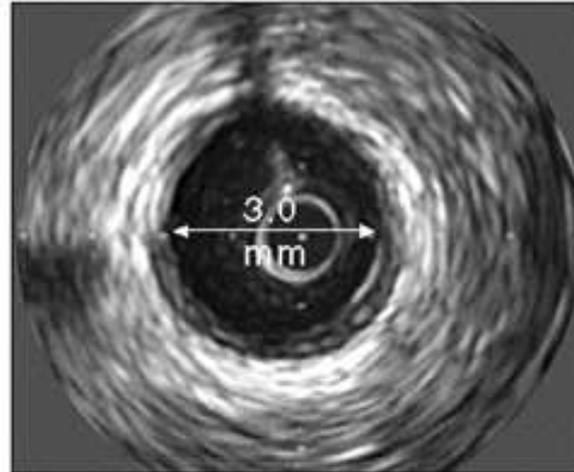
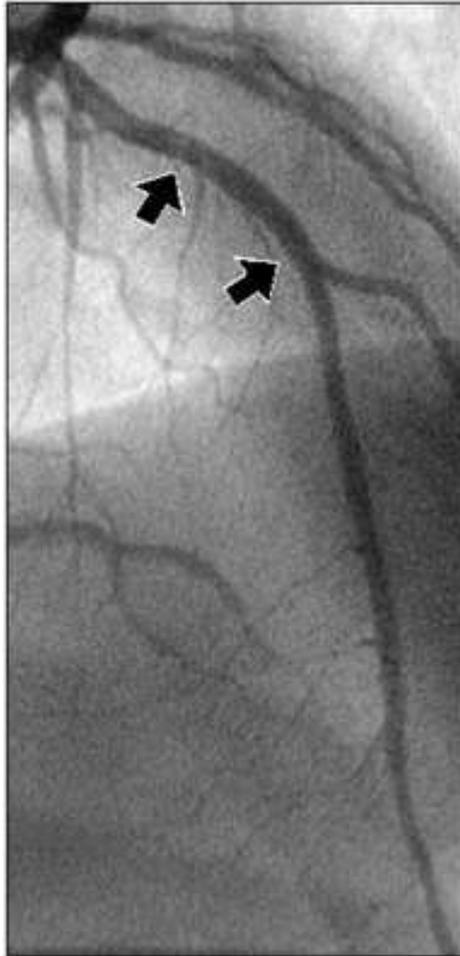
- **Инвазивные методики**
  - ◆ **Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (IVUS)**
  - ◆ **Коронарная ангиография**
- **Неинвазивные методики**
  - ◆ **Компьютерная коронарная ангиография (ККАГ)**
  - ◆ **Магнитно-резонансная томография (MRI)**
  - ◆ **Инфракрасная спектроскопия**
  - ◆ **Ультразвуковое сканирование (B-mode)**

# Коронарная ангиография



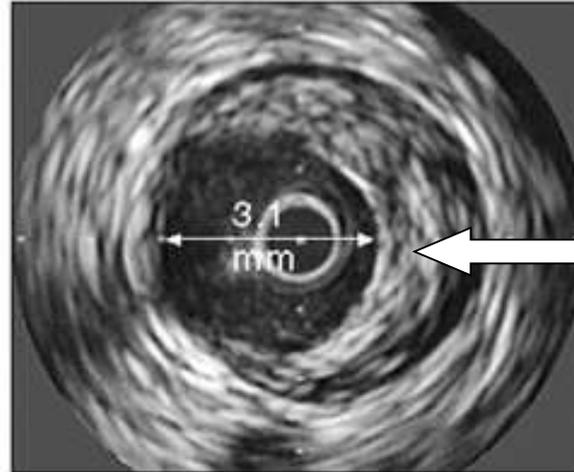
# Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (IVUS)

Ангиограмма



IVUS

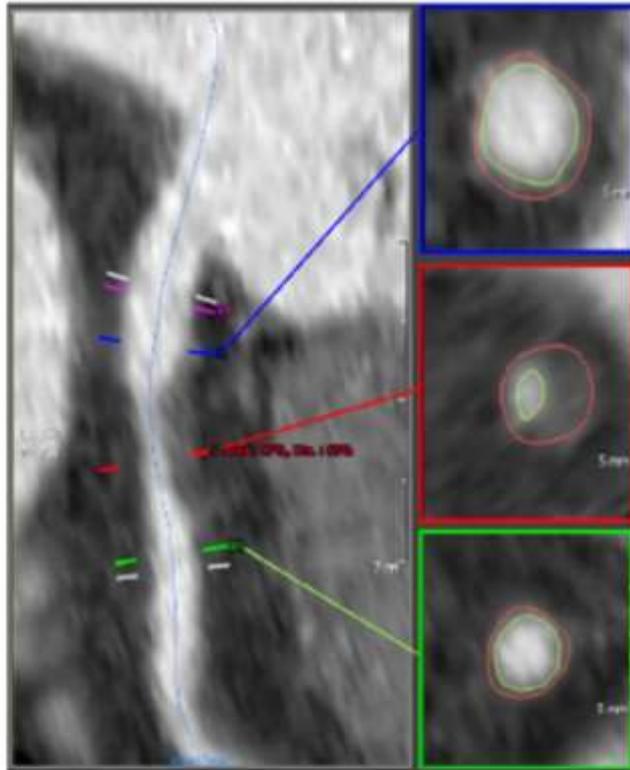
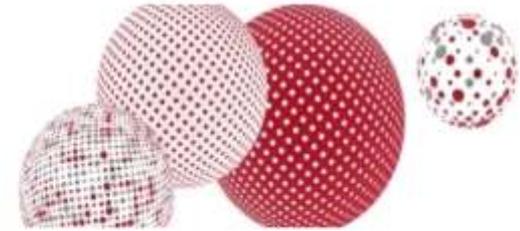
Нормальный  
сосуд



атерома

# Возможности коронарной компьютерной ангиографии

## Количественная ККАГ

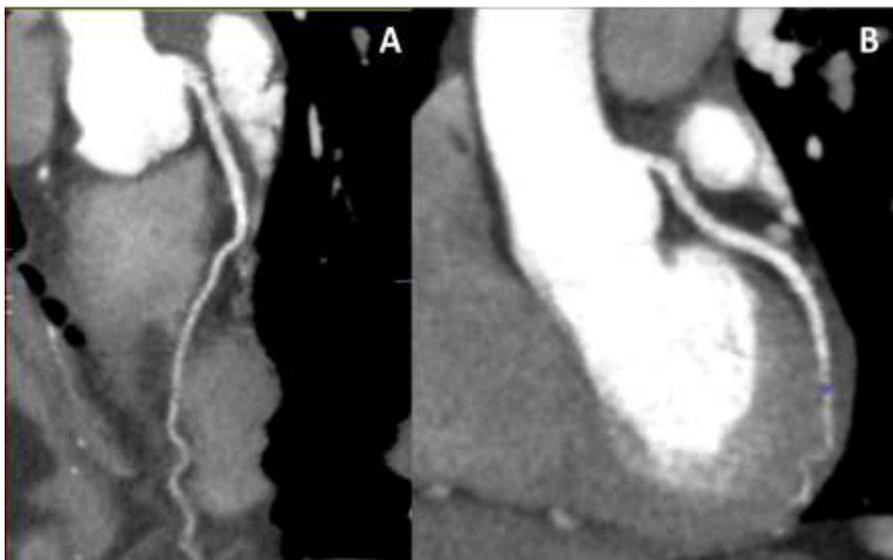


## Градация стеноза при ККАГ

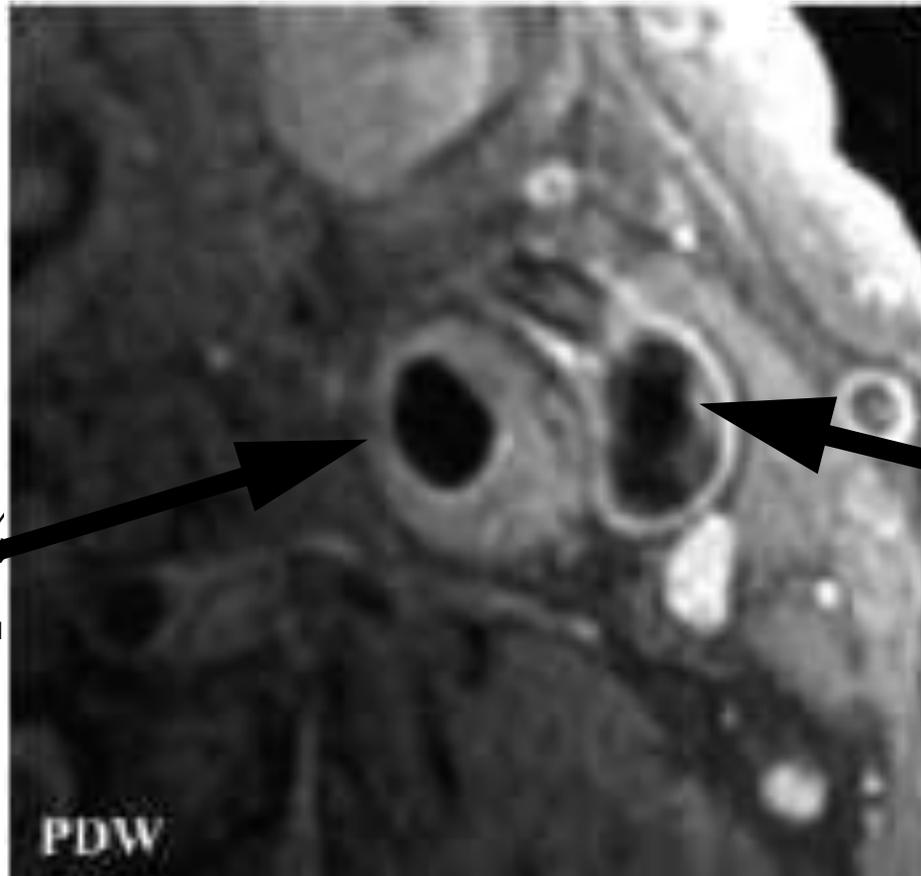
- Норма:** отсутствие бляшки
- Минимальный:** < 25% стеноз
- Легкий:** 25-49 % стеноз
- Умеренный:** 50-69 % стеноз
- Тяжелый:** 70-99%
- Окклюзия**

Стеноз > 50% при ККАГ имеет умеренную точность (67%) в определении функциональной значимости стеноза, определяемого как  $FFR < 0,80$

# Коронарная компьютерная томография. Ангиографически нормальные коронарные артерии (ЛКА – А,В слева; ПКА – справа)



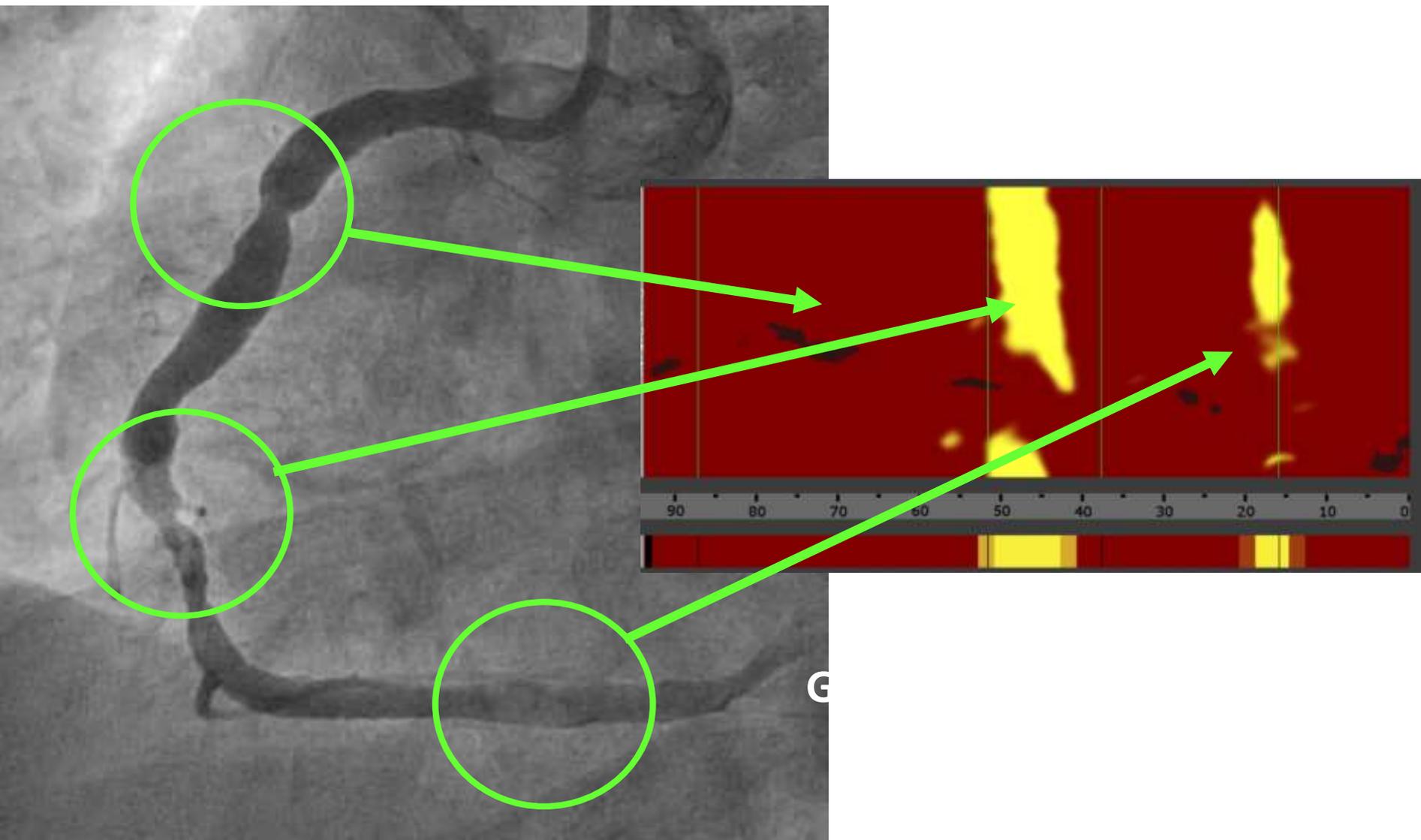
# Магнитно-резонансная томография (MRI) бифуркации общей сонной артерии



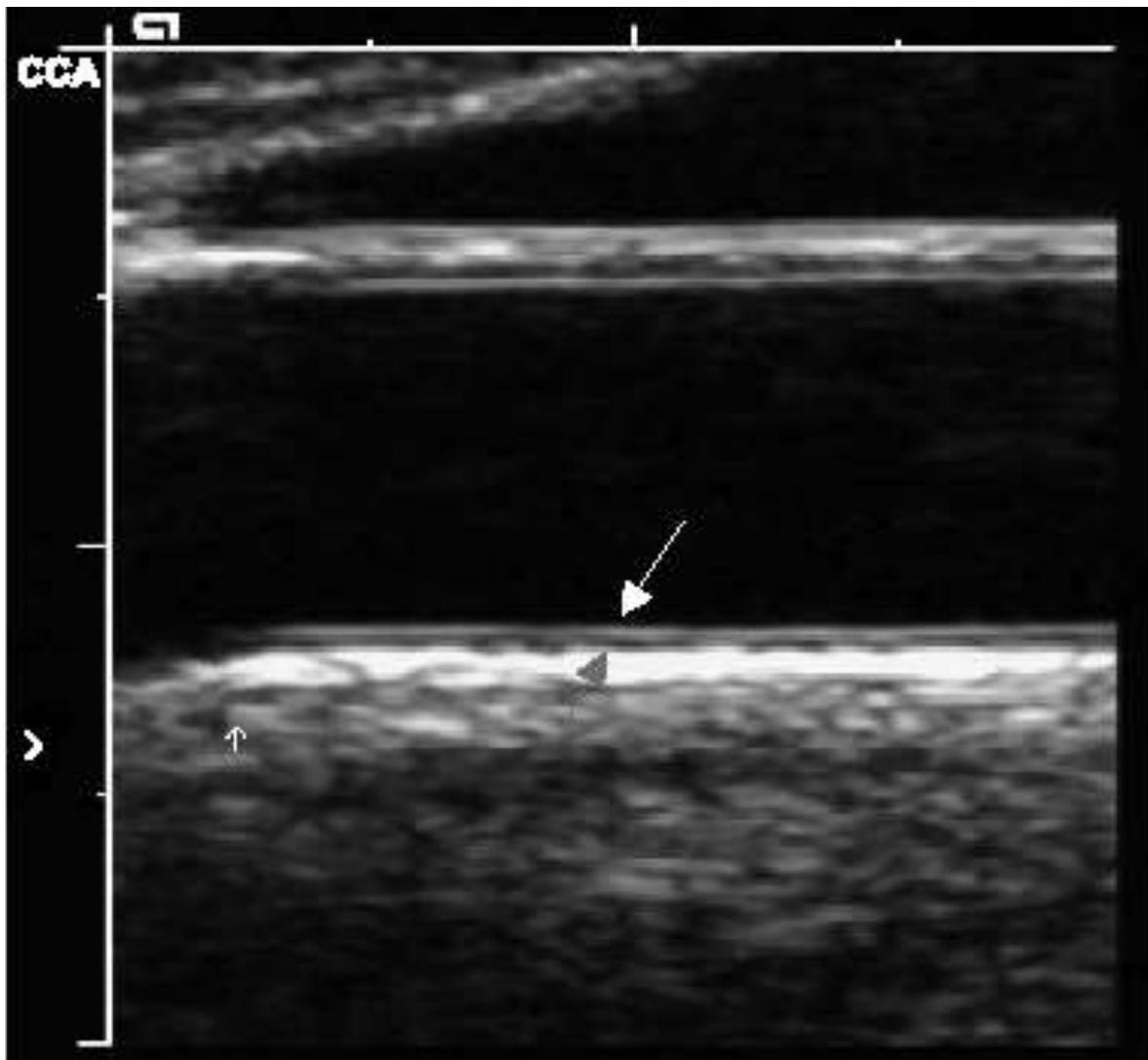
Бифуркация левой  
общей сонной артерии  
с атеросклеротической  
бляшкой и  
некротическим ядром

Относительно  
нормальная  
артерия

# Инфракрасная спектроскопия: обнаружение бляшек, богатых липидами



# Ультразвуковое исследование общей сонной артерии (КИМ - комплекс интима-медиа)



# ОЦЕНКА

риска развития клинических форм  
атеросклероза для определения  
способов профилактики и лечения

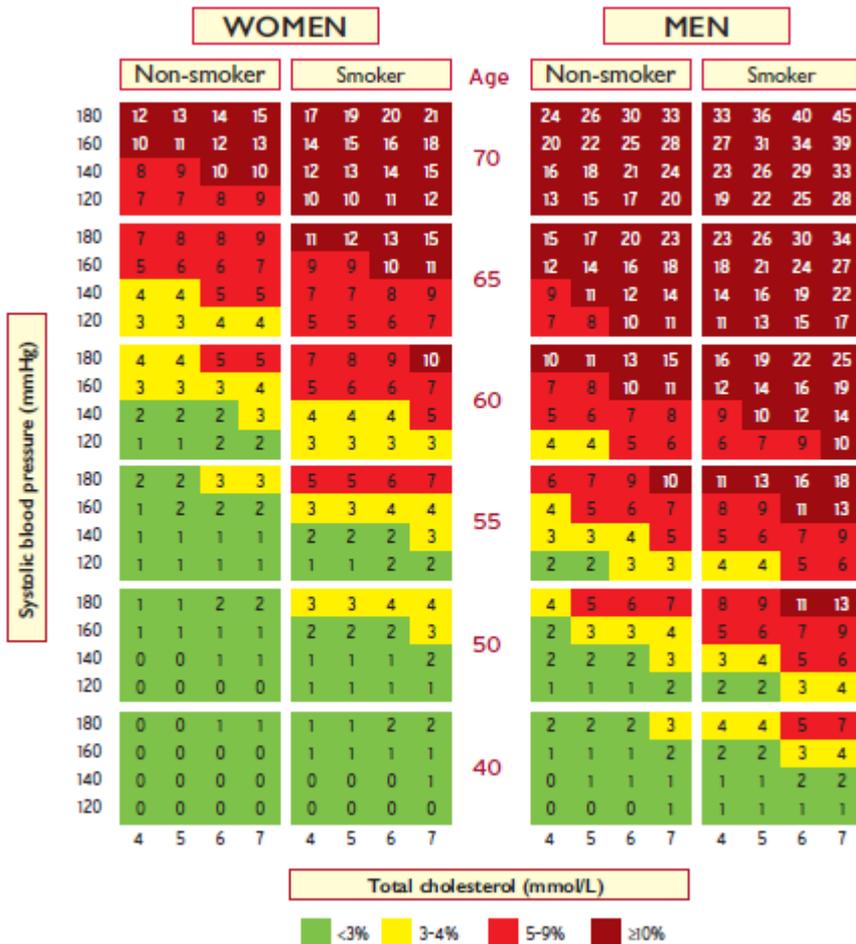
## Нововведения системы оценки риска SCORE Европейского общества кардиологов

- **Показатели риска рассчитаны не по данным популяции г. Фрамингем, а на основании 12 европейских эпидемиологических исследований**
- **Два варианта таблиц для стран с низким и высоким уровнем риска ССЗ**
- **В качестве показателя риска выступает вероятность смерти от любого ССЗ в ближайшие 10 лет; в предыдущих версиях и рекомендациях НОПХ определялся риск нефатального ИМ и смерти от ИБС**

# Оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE: ключевые положения

- **10-летний риск смерти от сердечно-сосудистого заболевания:**
  - $\geq 10\%$  - *очень высокий риск*
  - $\geq 5\%$  и  $< 10\%$  - *высокий риск*
  - $\geq 1\%$  и  $< 5\%$  - *умеренный риск*
  - $< 1\%$  - *низкий риск*
- **Отдельные шкалы оценки риска для европейских стран с низкой сердечно-сосудистой смертностью (Бельгия, Италия, Франция, Греция, Люксембург, Испания, Швейцария и Португалия) и остальные**

# Шкала SCORE- 2019: страны высокого риска



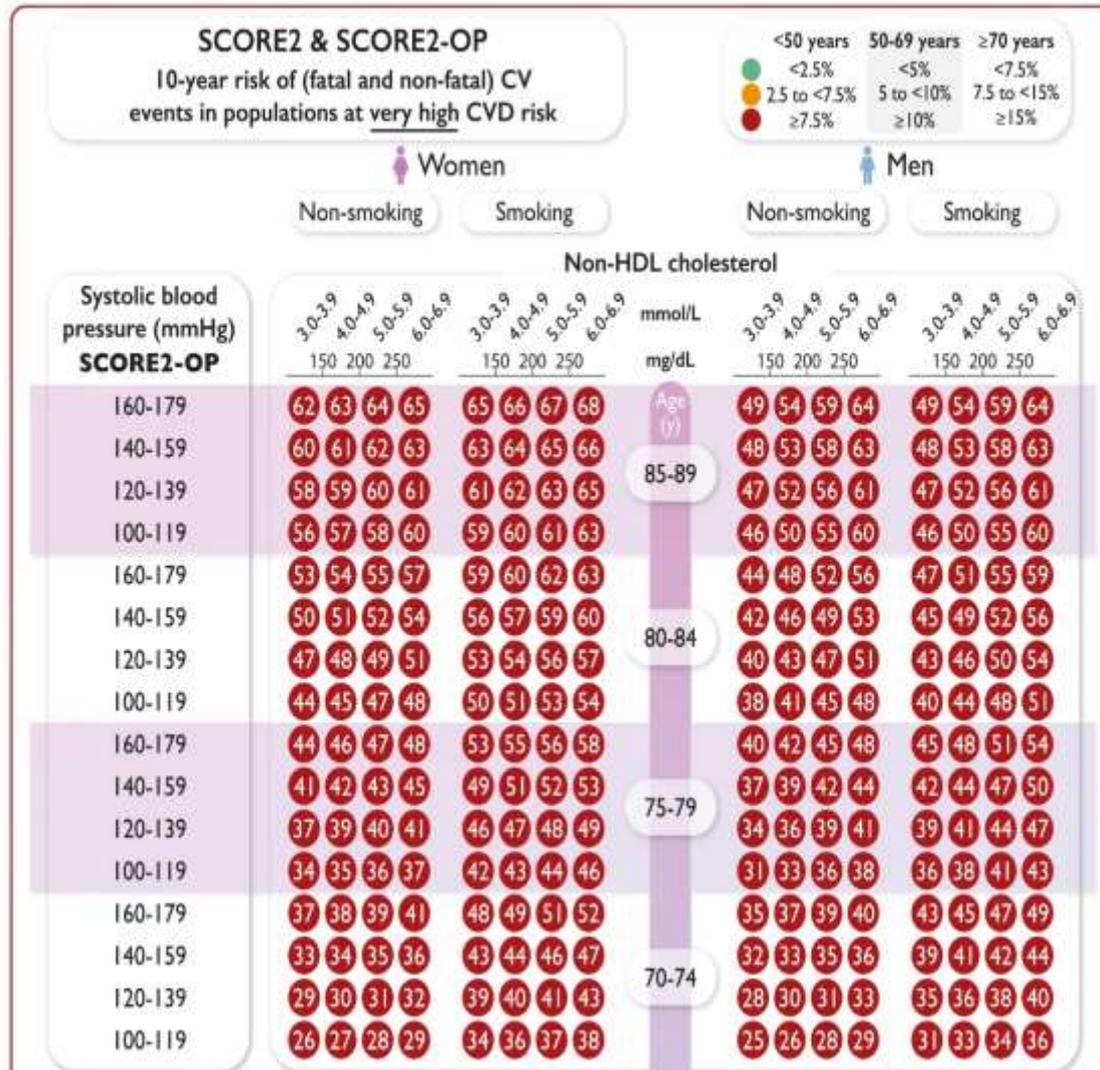
2019 ESC/EAS - изменена , в т.ч. возраст ↑70 лет (!)

Шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) для оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет.

Основа - данные когортных исследований, проведенных в 12 странах Европы (включая Россию), с общей численностью 205 178 человек.

Определение ССР с использованием Шкалы SCORE рекомендуется у взрослых лиц старше 40 лет, за исключением тех, кто автоматически относится к категории высокого и очень высокого ССР, включая больных с ССЗ, СД (старше 40 лет), ХБП и очень высокими уровнями отдельных ФР

## 2021 ESC/EAS - изменения



**Шкала SCORE2 и SCORE-OP для оценки риска смертельного и несмертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет.**

# Категоризация больных по риску ESC 2019

Категория риска	Характеристики
<p><b>Очень высокий риск</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Документированное АССЗ – клиническое или при визуализации.</li> <li><b>Клиническое АССЗ</b> – перенесенные ИМ, ОКС, стабильная стенокардия, сосудистая реваскуляризация, ОНМК или ТИА, аневризма аорты и периферический атеросклероз.</li> <li><b>При визуализации</b> – значимые бляшки при КАГ или КТ-КАГ (многососудистое поражение с вовлечением 2-х крупных КА и стенозом &gt; 50%) или каротидном УЗИ.</li> <li>- <b>СД с признаками поражения органов-мишеней, ≥ 3 больших риск-факторов или ранее начало СД1 и длительностью &gt; 20 лет</b></li> <li>- Тяжелая ХБП (СКФ &lt; 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>- SCORE ≥ 10%</li> <li>- <b>СГХС с ССЗ или наличие больших риск-факторов</b></li> </ul>
<p><b>Высокий риск</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Значимое повышение одного риск-фактора, в частности ОХ &gt; 8,0 ммоль/л, ЛНП &gt; 4,9 ммоль/л или АД ≥ 180/110 мм.рт.ст.</li> <li>- <b>СД без поражения органов-мишеней, длительность СД ≥ 10 лет или наличие других риск-факторов</b></li> <li>- Умеренная ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>- SCORE ≥ 5% и &lt; 10%</li> </ul>
<p><b>Умеренный риск</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Молодые пациенты (СД1 &lt; 35 лет; СД2 &lt; 50 лет) с СД длительностью &lt; 10 без других риск-факторов</b></li> <li>- SCORE ≥ 1% и &lt; 5%.</li> </ul>
<p><b>Низкий риск</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SCORE &lt; 1%</li> </ul>



# Российские рекомендации НОА 2020 по оценке сердечно-сосудистого риска

<b>Очень высокий риск</b>	<p>Документированное АССЗ клинически или по результатам обследования, включая перенесенный ОКС, стабильную стенокардию, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий</p> <p>АССЗ по данным инструментальных обследований – <u>значимая АСБ (стеноз &gt; 50%)</u> СД + поражение органов-мишеней, <math>\geq 3</math> ФР, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью &gt; 20 лет</p> <p>Выраженная ХБП с СКФ &lt; 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></p> <p>Оценка по шкале SCORE <math>\geq 10\%</math></p> <p>СГХС в сочетании с АССЗ или с другими ФР</p>
<b>Высокий риск</b>	<p>Один значимо выраженный ФР – ХС &gt; 8 ммоль/л и/или ХС ЛНП &gt; 4,9 ммоль/л и/или АД <math>\geq 180/110</math> мм рт. ст.</p> <p>СГХС без других ФР</p> <p>СД без поражения органов-мишеней, СД <math>\geq 10</math> лет или с ФР</p> <p>Умеренная ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></p> <p>Гемодинамически незначимый атеросклероз артерий (стеноз(ы) 25–49%)</p> <p>Оценка по шкале SCORE 5–10%</p>

# Какие показатели липидного профиля надо измерять (ESC 2019, НОА 2020 VII пересмотр)

Рекомендации	Класс	Уровень
ОХС – для оценки риска в системе SCORE	I	C
ХС ЛВП – для дополнительной оценки риска в системе SCORE	I	C
<b>ХС ЛНП – главный показатель оценки риска</b>	I	C
ТГ – часть рутинного процесса оценки липидного профиля	I	C
Хс не-ЛВП – для оценки риска, в частности при высоких ТГ, СД, ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС ЛНП	I	C
АпоВ – для оценки риска, в частности при высоких ТГ, СД, ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС ЛНП. Может быть альтернативой измерения ХС ЛНП	I	C
Лп(а) – следует измерить хотя бы один раз в жизни у любого взрослого для выявления лиц с Лп(а)>180 мг/дл. У таких лиц риск эквивалентен риску больных с СГХС	IIa	C
Лп(а) следует измерять у некоторых пациентов с отягощенным семейным анамнезом для рестратификации риска между умеренным и ВЫСОКИМ	IIa	C

# Целевые уровни ХС ЛНП (ESC 2019)

Рекомендации	Класс	Уровень
Очень высокий риск, вторичная профилактика – снижение $\geq 50\%$ , ЦУ < 1,4 ммоль/л	I	A
Очень высокий риск, первичная профилактика, без СГХС – снижение $\geq 50\%$ , ЦУ < 1,4 ммоль/л	I	C
Очень высокий риск, первичная профилактика, с СГХС – снижение $\geq 50\%$ , ЦУ < 1,4 ммоль/л	IIa	C
Пациенты с ССЗ и повторными СС осложнением в течение 2-х лет (не обязательно одинаковым), несмотря на прием максимально переносимой дозы статина – целевой уровень < 1,0 ммоль/л	IIb	B
Высокий риск – целевой уровень < 1,8 ммоль/л	I	A
Умеренный риск – целевой уровень < 2,6 ммоль/л	IIa	A
Низкий риск – целевой уровень < 3,0 ммоль/л	IIb	A

# Категории ССР с учетом экстремального риска и целевые уровни ХС ЛНП (НОА 2020 VII пересмотр)

Риск	Определение	Целевой уровень ХС ЛНП (ммоль/л)
<b>Экстремальный</b>	Сочетание АССЗ <sup>1</sup> с СД 2 типа и/или СГХС или два сердечно-сосудистых осложнения в течение 2 лет <sup>2</sup> у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию <sup>3</sup> и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л	$< 1,4$ , оптимально $< 1,0$
<b>Очень высокий</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Документированное ССЗ клинически или по результатам обследования (перенесенный ОКС, стабильная стенокардия, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, атеросклероз периферических артерий)</li> <li>– Значимая АСБ по данным КАГ/КТ (стеноз <math>\geq 50\%</math> в двух коронарных артериях) или дуплексное сканирование сонных артерий (стеноз(ы) <math>&gt; 50\%</math>)</li> <li>– СД + поражение органов-мишеней + <math>\geq 3</math> ФР, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью <math>&gt; 20</math> лет</li> <li>– Выраженная ХБП с СКФ <math>&lt; 30</math> мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>– Оценка риска по шкале SCORE <math>\geq 10\%</math></li> <li>– СГХС + ССЗ или ФР</li> </ul>	$< 1,4$ и снижение $\geq 50\%$ от исходного
<b>Высокий</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Значимо выраженный ФР – ХС <math>&gt; 8</math> ммоль/л, и/или ХС ЛНП <math>&gt; 4,9</math> ммоль/л, и/или АД <math>\geq 180/110</math> мм рт. ст.</li> <li>– СГХС без ФР</li> <li>– СД без поражения органов-мишеней, СД <math>\geq 10</math> лет или с ФР</li> <li>– Умеренная ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>– Оценка риска по шкале SCORE 5–10%</li> <li>– Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(ы) 25–49%)</li> </ul>	$< 1,8$ и снижение $\geq 50\%$ от исходного
<b>Умеренный</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Молодые пациенты (СД 1 типа – моложе 35 лет, СД 2 типа – моложе 50 лет) с длительностью течения СД <math>&lt; 10</math> лет без поражения органов-мишеней и ФР</li> <li>– Оценка риска по шкале SCORE 1–5%</li> </ul>	$< 2,6$
<b>Низкий</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Оценка риска по шкале SCORE <math>&lt; 1\%</math></li> </ul>	$< 3,0$

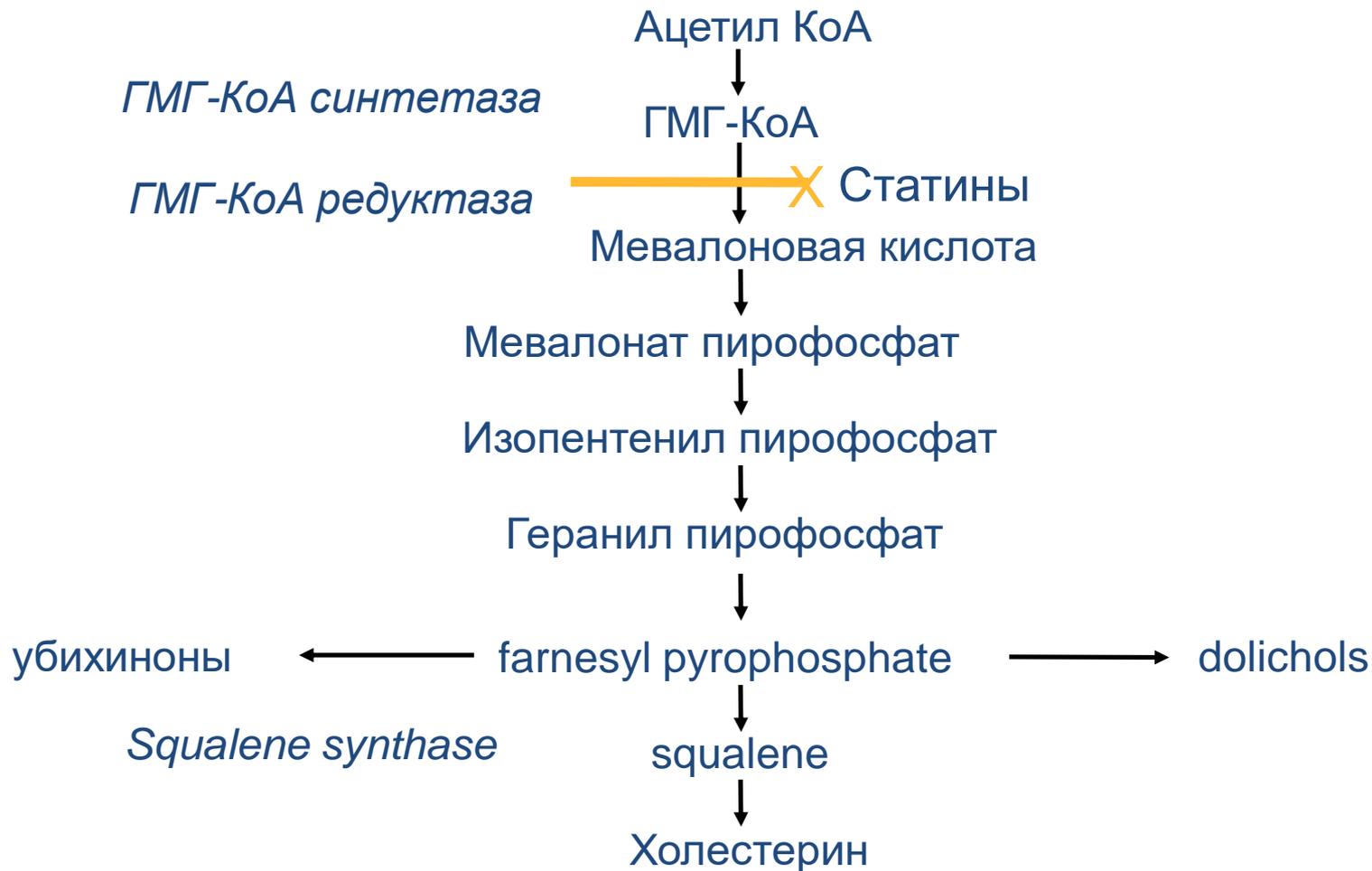
## Современная медикаментозная терапия атеросклероза (ESC 2016, ACC 2016)

- Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины)
- Ингибитор абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб), секвестранты желчных кислот
- Ингибиторы пропротеина конвертаза субтилизина / кексин типа (PCSK9)-предупреждение деградации рецепторов к ЛНП – Алирокумаб (праулент), эволокумаб (репата)

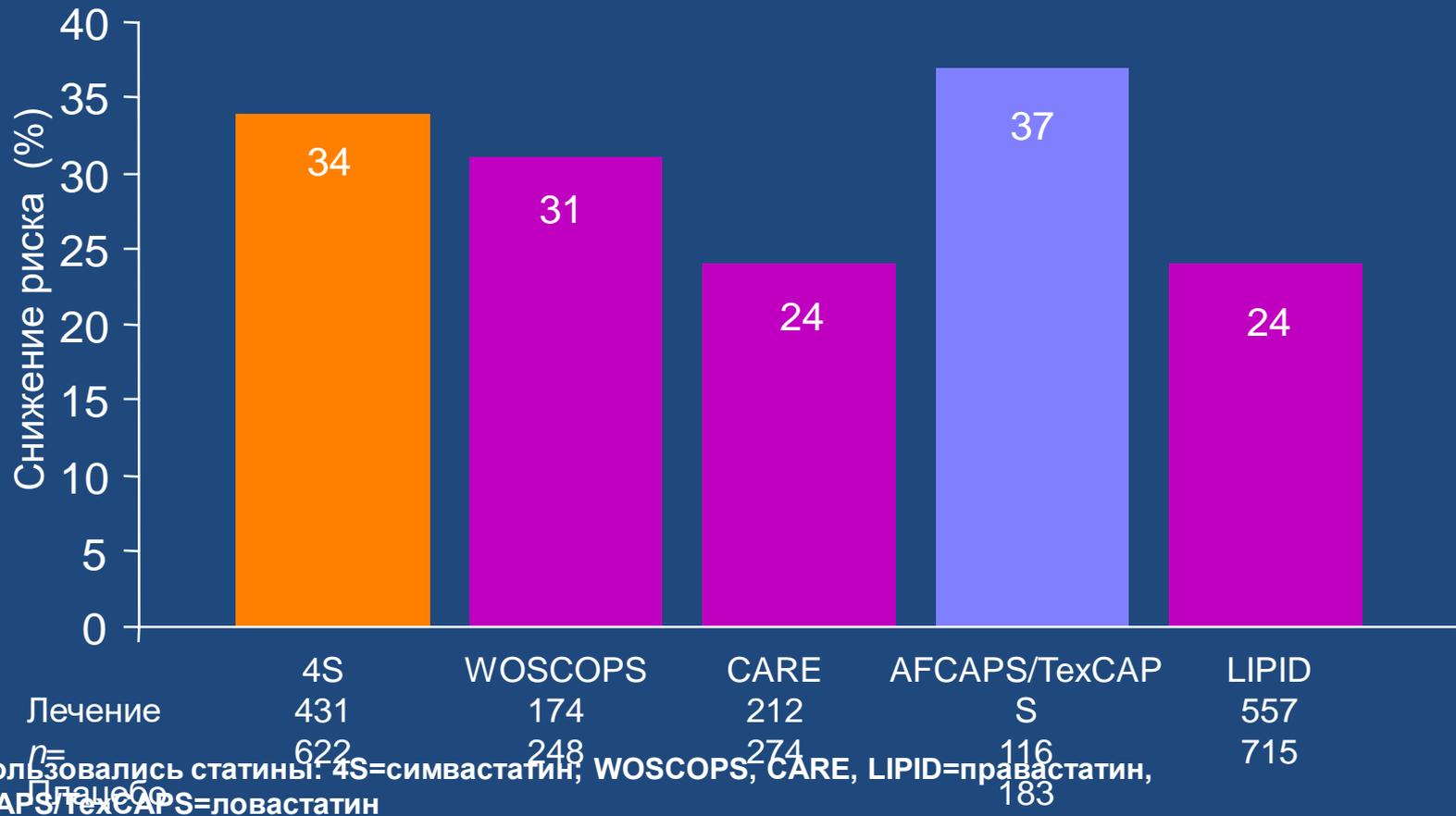
### Дополнительные).

- Производные фиброевой кислоты (фибраты)
- Никотиновая кислота (ниацин)
- $\omega$ -3 ПНЖК

# Механизм влияния статинов на синтез холестерина



# Снижение риска серьезных коронарных осложнений в основных исследованиях статинов



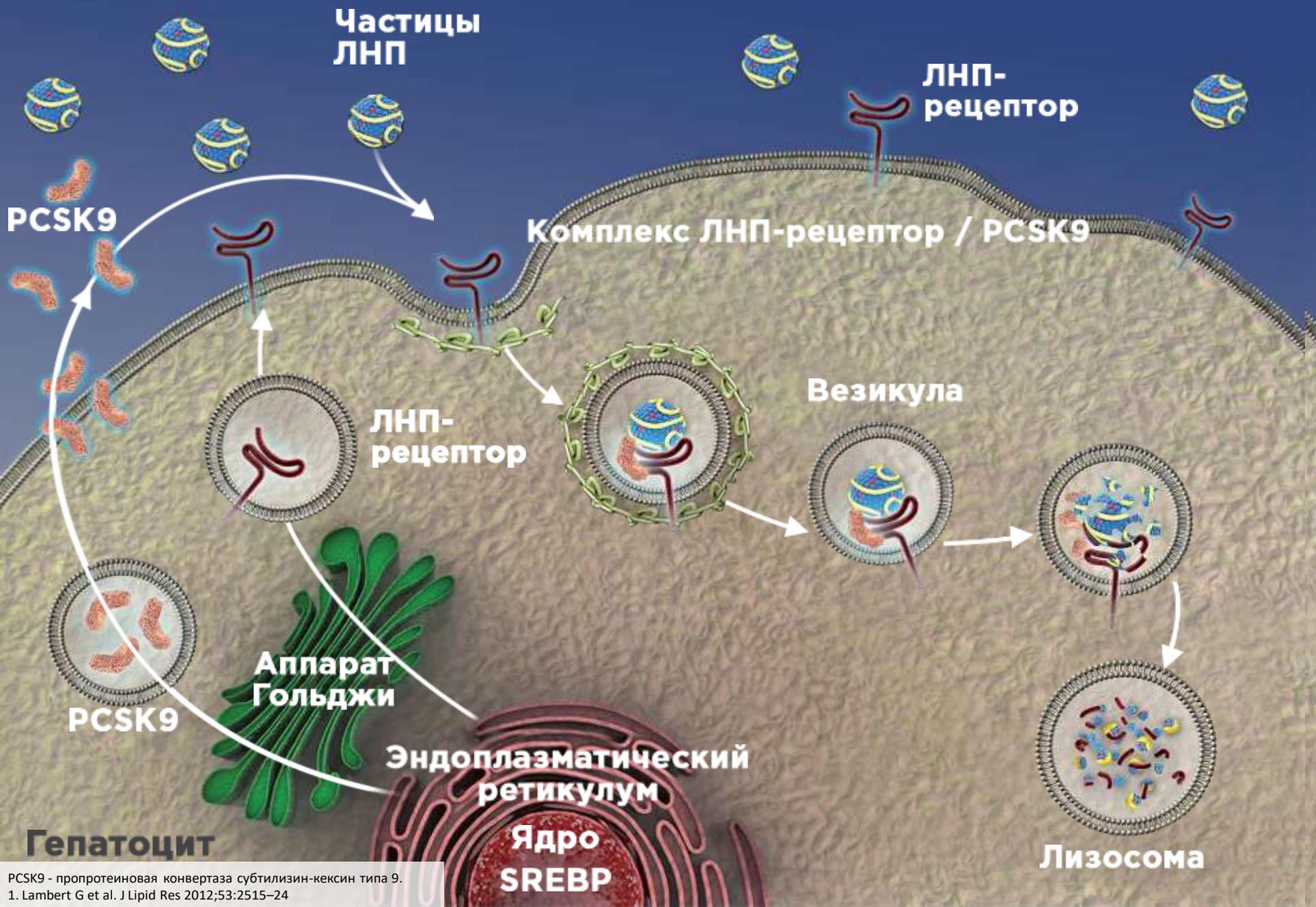
Использовались статины: 4S=симвастатин; WOSCOPS, CARE, LIPID=правастатин, AFCAPS/TexCAP S=ловастатин

4S Group. *Lancet* 1994;344:1383–1389. Shepherd J et al. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.

Sacks FM et al. *N Engl J Med* 1996;35:1001–1009. LIPID Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.

Downs JR et al. *JAMA* 1998;279(20):1615–1622.

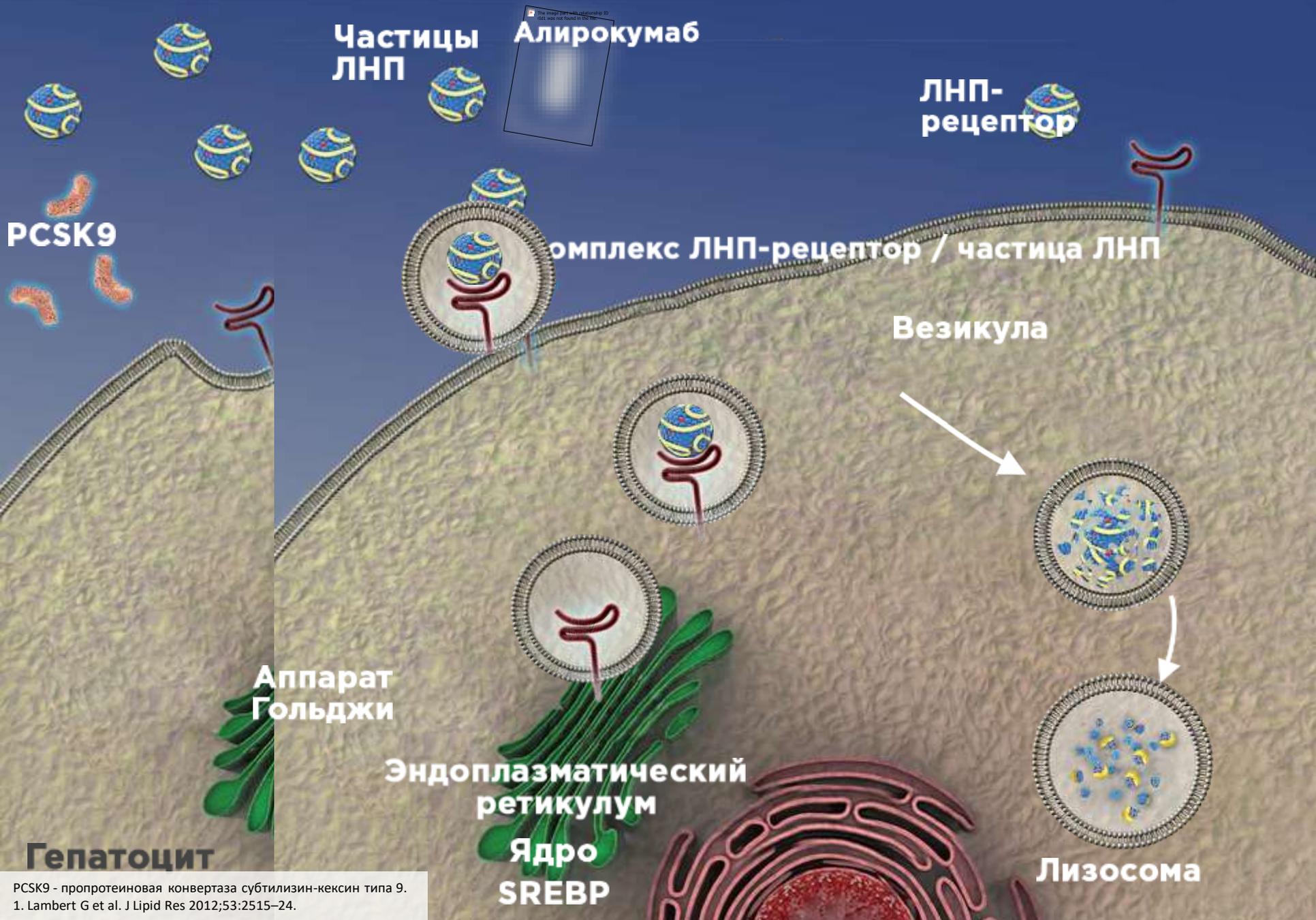
# Ингибирование PCSK9 как новая мишень терапии<sup>1</sup>



PCSK9 - пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9.

1. Lambert G et al. J Lipid Res 2012;53:2515-24

# Функция PCSK9 и ее ингибирование алирокумабом<sup>1</sup>



PCSK9 - пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9.  
1. Lambert G et al. J Lipid Res 2012;53:2515-24.

# Рекомендации по медикаментозной терапии дислипидемии (НОА 2020 VII пересмотр)

Рекомендации	Класс	Уровень
Терапия статинами в максимально переносимых дозах	I	A
Если на фоне максимально переносимых доз статинов целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, добавить эзетимиб	I	B
Для вторичной профилактики у пациентов с очень высоким риском, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, добавить ингибитор PCSK9*	I	A
Для первичной профилактики у пациентов с очень высоким риском, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, добавить ингибитор PCSK9*	I	C
При непереносимости статинов в любой дозе следует рассмотреть назначение эзетимиба	Ila	C
При непереносимости статинов в любой дозе можно рассмотреть добавление ингибитора PCSK9* к эзетимибу	Ilb	C

**Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет имени академика И.П.Павлова**

**Стенокардия: клиника, диагностика, лечение**

**IV курс**

**Панов А.В.**

# ИСТОРИЯ УЧЕНИЯ ОБ ИБС

- **1768 г.** - Heberden - полное описание клиники стенокардии
- **1809 г.** - Burns - ишемия миокарда обусловлена сужением коронарных артерий
- **1816 г.** - Kreysing - в основе стенокардии может лежать спазм коронарных артерий
- **1910 г.** - В.П. Образцов и Н.Д. Стражеско в России, **1911 г.** Геррик (Herrik) в США дали классическое описание клинической картины инфаркта миокарда.
- **1959 г.** - Prinzmetal - описание “вариантной” стенокардии
- **1960 г.** - Р. Гётц впервые в мире сформировал анастомоз между правой ВГА и правой КА у больного при помощи танталовой канюли Пайра, но о выполненной им операции не сообщил.
- **25 февраля 1964 г.** В.И. Колесов впервые в мире выполнил ПРМ путём наложения шовного анастомоза «конец-в-бок» между левой ВГА и одной из ветвей левой КА у 44-летнего больного.
- **1967 г.** – аргентинский хирург Рене Фавалоро, работавший в Кливлендской клинике (США), выполнил первое аутовенозное аортокоронарное шунтирование
- **1977 г.** - Gruentsig - баллонная ангиопластика коронарных артерий

# **ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (ИБС)**

**ЗАБОЛЕВАНИЕ, ОБУСЛОВЛЕННОЕ  
НЕСООТВЕТСТВИЕМ МЕЖДУ  
ПОТРЕБНОСТЯМИ МИОКАРДА В КИСЛОРОДЕ  
И ЕГО ПОСТУПЛЕНИЕМ ИЗ-ЗА ЛОКАЛЬНОГО  
НАРУШЕНИЯ КРОВотоКА, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО  
ВЫЗВАННОГО КОРОНАРНЫМ  
АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

# Дефиниция ИБС

## 3. PREVENTION AND CONTROL OF ISCHAEMIC HEART DISEASE

### 3.1 Terminology and classification

The term "ischaemic heart disease" was defined by the World Health Organization's Study Group on Atherosclerosis and Ischaemic Heart Disease<sup>1</sup> as "the cardiac disability, acute and chronic, arising from reduction or arrest of blood supply to the myocardium in association with disease processes in the coronary arterial system". The Expert Committee on Cardiovascular Diseases and Hypertension<sup>2</sup> accepted the term "coronary heart disease" as synonymous with ischaemic heart disease as defined above.

The present Committee would only point out that ischaemic heart disease is not synonymous with atherosclerotic heart disease, since it may be the result of certain other pathological processes of the coronary arteries. Atherosclerosis is, however, by far the most frequent cause and the most important from the point of view of public health measures of prevention and control. The present report will be confined therefore to the problems of atherosclerotic heart disease.

The classification of ischaemic heart disease into angina pectoris and myocardial infarction is inadequate from a clinical point of view for purposes of prevention and control, since it does not include (a) intermediate cases between angina of effort and myocardial infarction, (b) cases with chronic

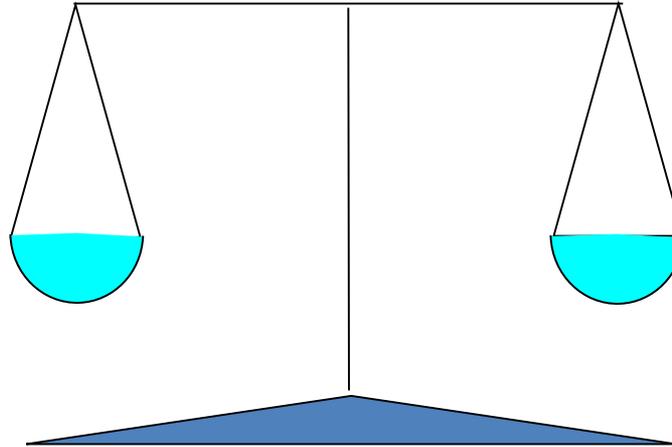
---

<sup>1</sup> *Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.*, 1957, 117.

<sup>2</sup> *Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.*, 1959, 168.

# ИБС

**Потребность  
миокарда в  
кислороде**

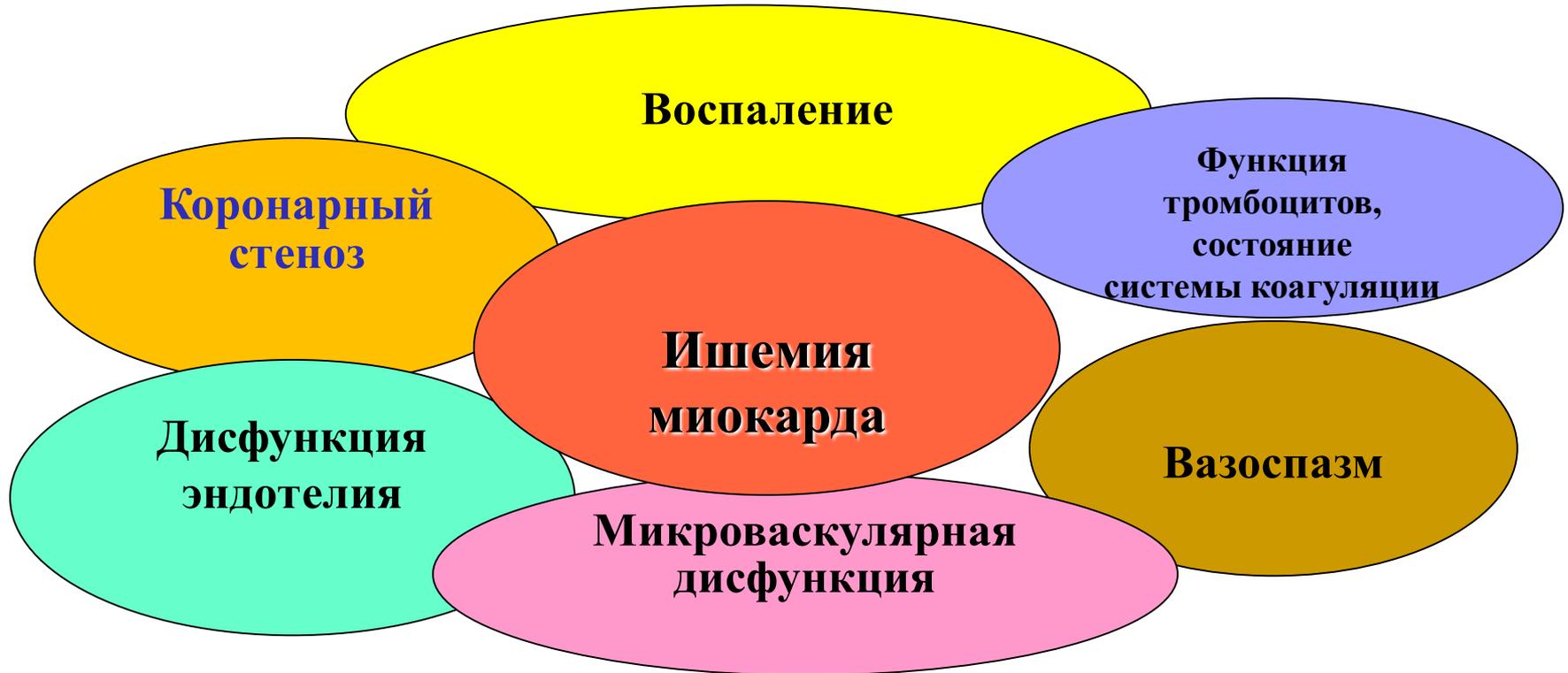


**Доставка  
кислорода к  
миокарду**

- ЧСС
- Сократимость миокарда
- Преднагрузка и постнагрузка

- Пропускная способность коронарных артерий
- Диастолическое давление в аорте
- Длительность диастолы

# Современные представления о патогенезе ИБС



Marzilli et al. JACC 2012; 60:951–956

**Ишемическая болезнь сердца (ИБС) —поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям (КА). ИБС возникает в результате органических (необратимых) и функциональных (преходящих) изменений. Главная причина органического поражения —атеросклероз КА. К функциональным изменениям относят спазм и внутрисосудистый тромбоз. Понятие «ИБС» включает в себя острые преходящие (нестабильные) и хронические (стабильные) состояния**

**Кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по МКБ 10**

**•Стенокардия [грудная жаба] (I20) :**

I20.1 —Стенокардия с документально подтвержденным спазмом;

I20.8 —Другие формы стенокардии;

I20.9 —Стенокардия неуточненная.

**• Хроническая ишемическая болезнь сердца (I25):**

I25.0 —Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная;

I25.1 —Атеросклеротическая болезнь сердца;

I25.2 —Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда;

I25.3 —Аневризма сердца;

I25.4 —Аневризма коронарной артерии;

I25.5 —Ишемическая кардиомиопатия;

I25.6 —Бессимптомная ишемия миокарда;

I25.8 —Другие формы хронической ишемической болезни сердца;

I25.9 —Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная.

**Клиническая классификация стабильной ИБС:**

**•1. Стенокардия:**

1.1. Стенокардия напряжения стабильная (с указанием функционального класса по канадской классификации

1.2. Стенокардия вазоспастическая.

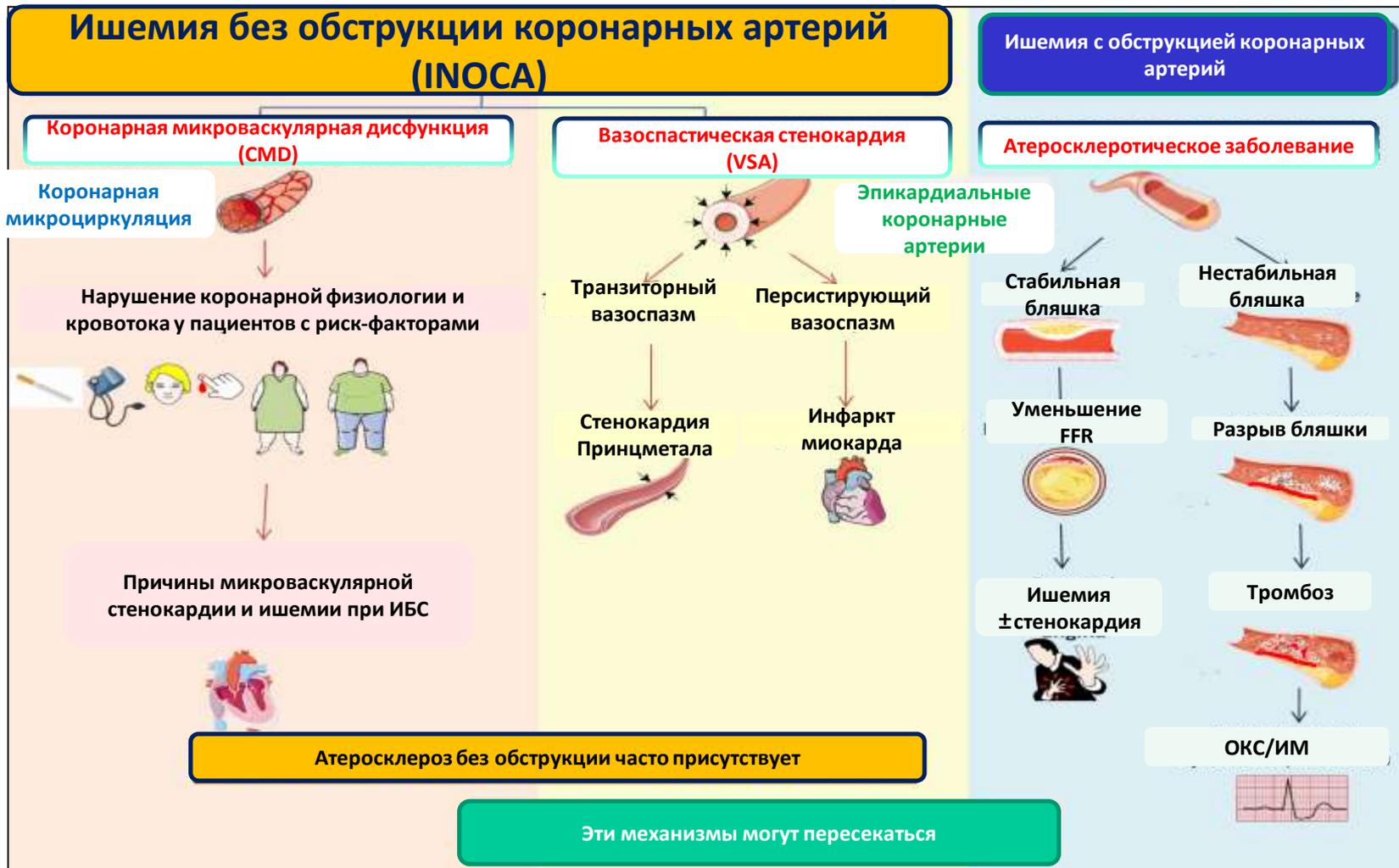
1.3. Стенокардия микрососудистая.

**•2. Кардиосклероз постинфарктный очаговый** (с указанием даты перенесенного инфаркта, локализации, типа (в соответствии с универсальным определением ИМ, подготовленным объединенной рабочей группой ЕОК, АСС/АНА и ВОЗ) .

**•3. Безболевая ишемия миокарда .**

**•4. Ишемическая кардиомиопатия**

# Иерархическая номенклатура эндотипов болезней коронарных артерий (CAD), вызывающих ишемическую болезнь сердца.



## **АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ИБС**

- У 3-4% больных со стенокардией ежегодно развивается инфаркт миокарда (ИМ)
- У 30-50% больных ИМ и/или внезапная смерть без предшествующей стенокардии
- Около 50% больных ИМ погибают на догоспитальном этапе
- У половины больных с ИМ с зубцом Q в течение 5 лет развивается сердечная недостаточность

# Хронический коронарный синдром: Рекомендации ESC 2019



Coronary Artery Disease (CAD) - это патологический процесс, характеризующийся накоплением атеросклеротических бляшек в эпикардальных артериях, будь то обструктивных или необструктивных.

Этот процесс может быть изменен путем корректировки образа жизни, фармакологической терапии и инвазивных вмешательств, предназначенных для достижения стабилизации или регрессии заболевания.

Болезнь может иметь длительные, стабильные периоды, но также может стать нестабильной в любое время, как правило, из-за острого атеротромботического события, вызванного разрывом или эрозией бляшки...

Динамический характер процесса CAD приводит к различным клиническим проявлениям, которые удобно классифицировать как **острые коронарные синдромы (ОКС)** или **хронические коронарные синдромы (ХКС)**.

# 6 основных профилей (сценариев\*) пациентов с ХКС в амбулаторном звене



Пациенты с подозрением на САД, симптомами стабильной стенокардии и/или одышкой



Пациенты с вновь установленным диагнозом ХСН или дисфункцией ЛЖ и подозрением на ИБС



Стабильные пациенты, перенесшие ОКС <1 года назад или пациенты с недавней реваскуляризацией



Пациенты, которым был установлен диагноз или проведена реваскуляризация >1 года назад



Пациенты со стенокардией и подозрением на вазоспастическую или микрососудистую стенокардию



Асимптомные пациенты, которым САД выявлена на основании скрининга

*\* РКО и МЗ РФ. Сценарии объединяет хронический (стабильный) характер течения, однако они имеют разный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в частности, смерти и острого инфаркта миокарда (ОИМ). Риск развития ССО может меняться при любом из шести хронических клинических сценариев: как возрастать при недостаточном контроле факторов риска, образа жизни и/или недостаточной медикаментозной терапии, неудачной реваскуляризации, так и снижаться при условии адекватной вторичной профилактики или успешной реваскуляризации и по мере увеличения времени от ОКС. Таким образом, разные ХКС являются различными эволюционными фазами стабильной ИБС.*

# КЛАССИФИКАЦИЯ СТЕНОКАРДИИ

1. Стабильная стенокардия  
(с указанием I-IV функционального класса)
2. Нестабильная стенокардия

## Функциональный класс стабильной стенокардии согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов

ФК	Признаки
I	“Обычная повседневная физическая активность” Наличие стенокардии при напряженной, быстрой или длительной обычной деятельности (ходьбе или подъеме по лестнице)
II	“Небольшое ограничение обычной физической активности», Незначительное ограничение обычных занятий, когда они выполняются быстро, после еды, на холоде, на ветру, при эмоциональном напряжении или в течение первых нескольких часов после пробуждения; при ходьбе в гору, подъеме более чем на один пролет обычной лестницы в нормальном темпе и в нормальных условиях.
III	«Выраженное ограничение обычной физической активности”- Трудности при ходьбе один или два квартала, или подъем на один лестничный пролет в нормальном темпе и условиях
IV	“Невозможность выполнять любой вид физической деятельности без возникновения неприятных ощущений” – Никаких усилий не требуется, чтобы вызвать стенокардию

# РКО 2020 НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ

- а) стенокардия покоя (приступ > 20 минут)
- б) впервые возникшая (28 дней, как минимум II функционального класса)
- в) прогрессирующая (учащение, удлинение приступов, снижение порога возникновения в предшествующие 28 дней, как минимум III функционального класса)
- г) постинфарктная стенокардия (первые 2 недели)

РКО, МЗ РФ 2020, Клинические рекомендации «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы»

# ПРОГНОЗ БОЛЬНОГО С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

- Развивается инфаркт миокарда - 15%
  - Летальный исход в течение 1 года - 11%
-  Срочная госпитализация в отделение интенсивной терапии и реанимации снижает смертность и частоту ИМ в 2 раза

# **СТЕНОКАРДИЯ -**

**клинический синдром, проявляющийся чувством стеснения или болью в грудной клетке сжимающего, давящего характера, которая локализуется чаще всего за грудиной и может иррадиировать в левую руку, шею, нижнюю челюсть, эпигастрий. Боль провоцируется физической нагрузкой, выходом на холод, обильным приемом пищи, эмоциональным стрессом, проходит в покое, устраняется приемом нитроглицерина в течение нескольких секунд или минут.**

# ВИДЫ ПРЕХОДЯЩЕЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

1. Стенокардия
2. Вариантная стенокардия (стенокардия Принцметала) – стенокардия вследствие спазма коронарных артерий
3. Безболевая (немая) ишемия миокарда
  - I тип – безболевая ишемия у лиц с отсутствием болевого синдрома
  - II тип – безболевая ишемия в сочетании со стенокардией
4. Синдром X (микроваскулярная стенокардия)- болевой синдром у лиц с нормальными или малоизмененными сосудами по данным КАГ

# ЭТАПЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ

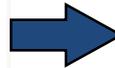
**I**

*Оценка болевого синдрома на основании анамнеза: связаны ли боли с сердцем и ишемического ли они происхождения*



**II**

*Подтверждение ишемии миокарда инструментальными методами и стратификация больных в зависимости от риска неблагоприятного исхода*



**III**

**Выбор врачебной тактики: медикаментозное или хирургическое лечение**

# КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЙ В ГРУДИ

- **Типичная стенокардия**

Загрудинная боль или дискомфорт характерного качества и продолжительности

Возникает при физической нагрузке или эмоциональном стрессе

Проходит в покое или после приема нитроглицерина

- **Атипичные боли**

Два из перечисленных признаков

- **Несердечная боль**

Один или ни одного из вышеперечисленных признаков

# Обновленные рекомендации ESC 2019.

## Обновленная шкала предтестовой вероятности (ПТВ) ИБС

Возраст	Типичная стенокардия		Атипичные боли		Неангинозные боли	
	Мужчина	Женщина	Мужчина	Женщина	Мужчина	Женщина
30-39	3	5	4	3	1	1
40-49	22	10	10	6	3	2
50-59	32	13	17	6	11	3
60-69	44	16	26	11	22	6
70+	52	27	34	19	24	10

Одышка	
Мужчина	Женщина
0	3
12	3
20	9
27	14
32	12

**< 5% - низкая ПТВ**  
**5-15% - промежуточная ПТВ**  
**>15% - высокая ПТВ**

## **ПЕРВИЧНАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СТЕНОКАРДИИ. Минимальный перечень лабораторных показателей**

- 1. Полный клинический анализ, включая ГЕМОГЛОБИН**
- 2. ГЛЮКОЗА НАТОЩАК, HbA1c**
- 3. ОХ, ТГ, ЛВП, ЛНП**
- 4. Креатинин с расчетом СКФ**
- 5. Тиреоидный статус при подозрении на заболевание**

**ESC 2019, РКО 2020**

# **ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ СТЕНОКАРДИИ (ESC 2019, РКО 2020)**

## **1. Рентгенография органов грудной клетки**

**дифференциальный диагноз, признаки СН, заболевания легких**

## **2. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ**

**признаки перенесенного инфаркта миокарда, наиболее ценна ЭКГ, снятая во время болевого приступа**

## **3. ЭХОКАРДИОГРАФИЯ**

# Рекомендации МЗ РФ 2020: Специфические методы диагностики ИБС и выбор метода в зависимости от ПТВ ИБС и модифицирующих факторов

	Класс	Уровень
Пациентам с <b>очень низкой ПТВ ИБС (&lt;5%) при отсутствии факторов</b> , повышающих ПТВ ИБС, факторов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений или наличии факторов, снижающих ПТВ ИБС, рекомендуется ограничиться проведенной оценкой ПТВ ИБС и первичным обследованием, позволяющими убедительно <b>отвергнуть диагноз ИБС</b> [19] ЕОК I C (УУР В, УДД 2).	I	C
Пациентам с <b>очень низкой ПТВ ИБС (&lt;5%) и факторами высокого риска ССО</b> рекомендуется проведение <b>дополнительных</b> специфических неинвазивных визуализирующих <b>диагностических тестов</b> для подтверждения или исключения диагноза ИБС (УУР В, УДД 2).	I	C
<b>Пациентам с низкой ПТВ ИБС (5–15%)</b> и типичными симптомами и/или факторами, повышающими ПТВ и/или факторами высокого риска ССО рекомендуется <b>проведение дополнительных</b> специфических неинвазивных визуализирующих <b>тестов</b> для подтверждения или исключения диагноза ИБС (УУР В, УДД 2).	I	C
<b>Пациентам с умеренной ПТВ ИБС (&gt;15%)</b> рекомендуется <b>проведение дополнительных</b> специфических неинвазивных визуализирующих <b>тестов</b> для подтверждения или исключения диагноза ИБС. ЕОК I C (УУР В, УДД 2).	I	C
<b>У пациентов с более низкой ПТВ ИБС (<math>\leq 15\%</math>)</b> , низкой вероятностью реваскуляризации, ожидаемым изображением высокого качества, противопоказаниями к проведению нагрузочных тестов при наличии технической возможности и специалистов <b>рекомендуется выбирать МСКТА КА</b> в качестве <b>первого</b> специфического неинвазивного метода диагностики ИБС (УУР С, УДД 4).	Ia	C
<b>У пациентов с более высокой ПТВ ИБС (&gt;15%)</b> , высокой вероятностью выполнения реваскуляризации, необходимостью оценки жизнеспособности миокарда при наличии технической возможности и специалистов <b>рекомендуется визуализирующих нагрузочных стресс-методов</b> в качестве <b>первого</b> специфического неинвазивного метода диагностики ИБС (ЭхоКГ с физической нагрузкой, или ЭхоКГ с фармакологической нагрузкой, или сцинтиграфия миокарда с функциональными пробами, или ПЭТ миокарда, или перфузионная ОФЭТ с функциональными пробами (УУР С, УДД 4).	I	C

# Характеристики тестов, применяемых для диагностики ИБС

Чувствительность (%)      Специфичность (%)

Нагрузочная ЭКГ	45-50	85-90
Стресс-ЭхоКГ	80-85	80-88
Нагрузочная ОФЭТ	73-92	63-87
Добутамин-стресс-ЭхоКГ	79-83	82-86
Добутамин –стресс-МРТ	79-88	81-91
Аденозин стресс-ЭхоКГ (вазодилататор)	72-79	92-95
Аденозин –стресс-ОФЭТ	90-91	75-84
Аденозин-стресс-МРТ	67-94	61-85
Компьютерная КАГ	95-99	64-83
Аденозин-стресс-ПЭТ	81-97	74-91

# Цели и стратегии лечения стабильной ИБС (АСС/АНА 2012)

## Цели лечения стабильной ИБС

- Снижение преждевременной СС смерти;
- Предотвращение осложнений стабильной ИБС, которые прямо или косвенно могут ухудшить функциональное благополучие пациентов, в том числе нефатального ИМ и ХСН;
- Поддержание или восстановление уровня активности, функциональных возможностей и качества жизни, удовлетворяющего пациента;
- Полностью, или почти полностью исключение ишемический симптомы;
- **Минимизирование расходов здравоохранения, в частности, избегая побочных эффектов лечения, проводимых тестов, необоснованных госпитализаций и исключая необоснованные тесты и способы лечения**

## Стратегии лечения стабильной ИБС

1. Обучение пациентов этиологии, клинической манифестации, вариантов лечения и прогноза ИБС, для активного участия пациентов в своем лечении
2. Выявление и лечение состояний, способствующих ухудшению и развитию осложнений стабильной ИБС
3. Фармакологическая и нефармакологическая модификация факторов риска ИБС
4. Использование фармакологических средств с доказательной базой для улучшения состояния больного и выживаемости, предупреждение нежелательных лекарственных взаимодействий и побочных эффектов
5. **Использование реваскуляризации с помощью ЧКВ или АКШ, когда есть четкие доказательства их потенциальных возможностей улучшения состояния здоровья пациентов и выживания.**

# Показания к коронарографии согласно Рекомендациям «Стабильная ишемическая болезнь сердца» МЗ РФ 2020

При наличии клиники стенокардии			
При доказанной ИБС КАГ рекомендуется для стратификации риска ССО у пациентов с тяжелой стабильной стенокардией (ФК III–IV) или с клиническими признаками высокого риска ССО предшествующего стресс-тестирования (УУР	<p><b>особенно когда симптомы плохо поддаются медикаментозной терапии</b></p> <p><b>данные неинвазивных исследования указывают на высокий риск ССО</b></p>	I	B
Проведение КАГ с возможностью измерения с рекомендовано для стратификации риска ССО у пациентов с неинформативными или противоречивыми результатами неинвазивных исследований (УУР B, УДД 2).		IIa	B
Проведение КАГ рекомендуется для переоценки в КА — особенно у пациентов с высокой или промежу		IIa	C
При отсутствии клиники стенокардии и/или бессимптомном течении заболевания			
При отсутствии возможности получения данных нагрузочного стресс-тестирования КАГ, дополненная измерением фракционного резерва коронарного кровотока (ФРК или iFR), рекомендуется для определения состояния коронарного русла у больных со слабовыраженными симптомами или с бессимптомным течением заболевания указывают на высокий риск ССО, и обсуждается возможность (УУР A, УДД 2).	<p><b>при необъяснимом снижении локальной сократимости миокарда</b></p>	I	A
Проведение КАГ рекомендуется пациентам с длительным анамнезом ИБС с высоким риском ССО при появлении признаков ишемии по данным неинвазивного стресс-тестирования и/или выраженных симптомах ишемии (стенокардия напряжения III–IV ФК), а также при необъяснимом снижении локальной сократимости миокарда ЛЖ (УУР A, УДД 2).		I	C
Для стратификации риска			
Стратификация риска с помощью КАГ, дополненной измерением фракционного резерва коронарного кровотока (ФРК и/или МРК), рекомендуется симптомным пациентам неинвазивного тестирования (УУР C, УДД 4).	<p><b>пациентам с клиническим профилем высокого риска</b></p>		
Стратификация риска с помощью КАГ, дополненной и пациентам, получающим ОМТ, если неин-вазивная ст улучшения прогноза решено проводить реваскуляриза		I	A
Стратификация риска с помощью КАГ, дополненной измерением ФРК и/или МРК, рекомендована пациентам с клиническим профилем высокого риска, особенно если симптомы плохо поддаются медикаментозной коррекции и решено проводить реваскуляризацию миокарда (УУР A, УДД 1).		I	A
<b>Другие показания</b> (перед клапанной операцией после 40 лет, после трансплантации сердца и пр.)			

# Показания к реваскуляризации у больных стабильной стенокардией или безболевой ишемией миокарда (ESC 2018)

Степень ИБС (анатомическая и/или функциональная)	Класс	Уровень
<b>Для улучшения прогноза</b>		
Основной ствол ЛКА >50%*	I	A
Проксимальный стеноз ПМЖА >50%*	I	A
2- или 3-х сосудистое поражение (>50%) и сниженная ФВ (<35%)*	I	A
Большая площадь ишемии (>10% ЛЖ) или значимое изменение FFR	I	A
<b>Для облегчения симптомов</b>		
Гемодинамически значимый стеноз с лимитирующей СТ или ее эквивалентами, несмотря на ОМТ	I	A

*• - с документированной ишемией или гемодинамически релевантный стеноз, определяемый как FFR ≤0,80, или iwFR≤0,89, или стеноз одной из основных артерий > 90%*

ЛКА- левая коронарная артерия

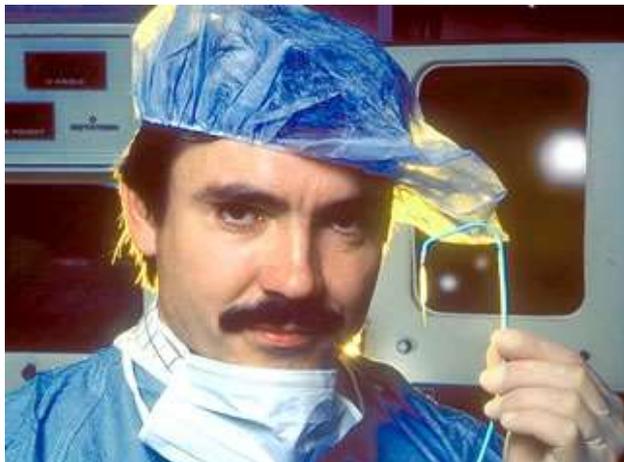
ПМЖА –передняя межжелудочковая артерия

ФВ – фракция выброса

ЛЖ – левый желудочек

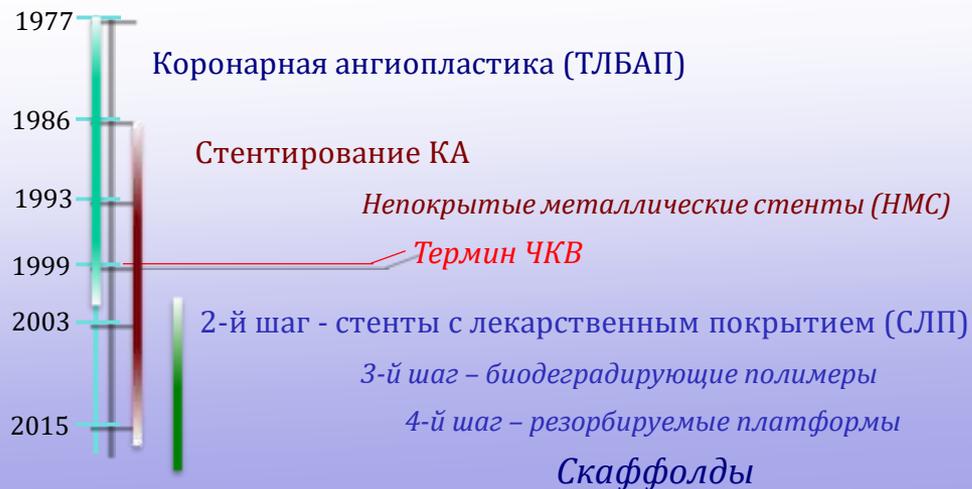
ОМТ –оптимальная медикаментозная терапия

# Эволюция рентгенэндоваскулярной и коронарной хирургии



Andreas Grüntzig (1939–1985)

## Этапы развития рентгенэндоваскулярной хирургии

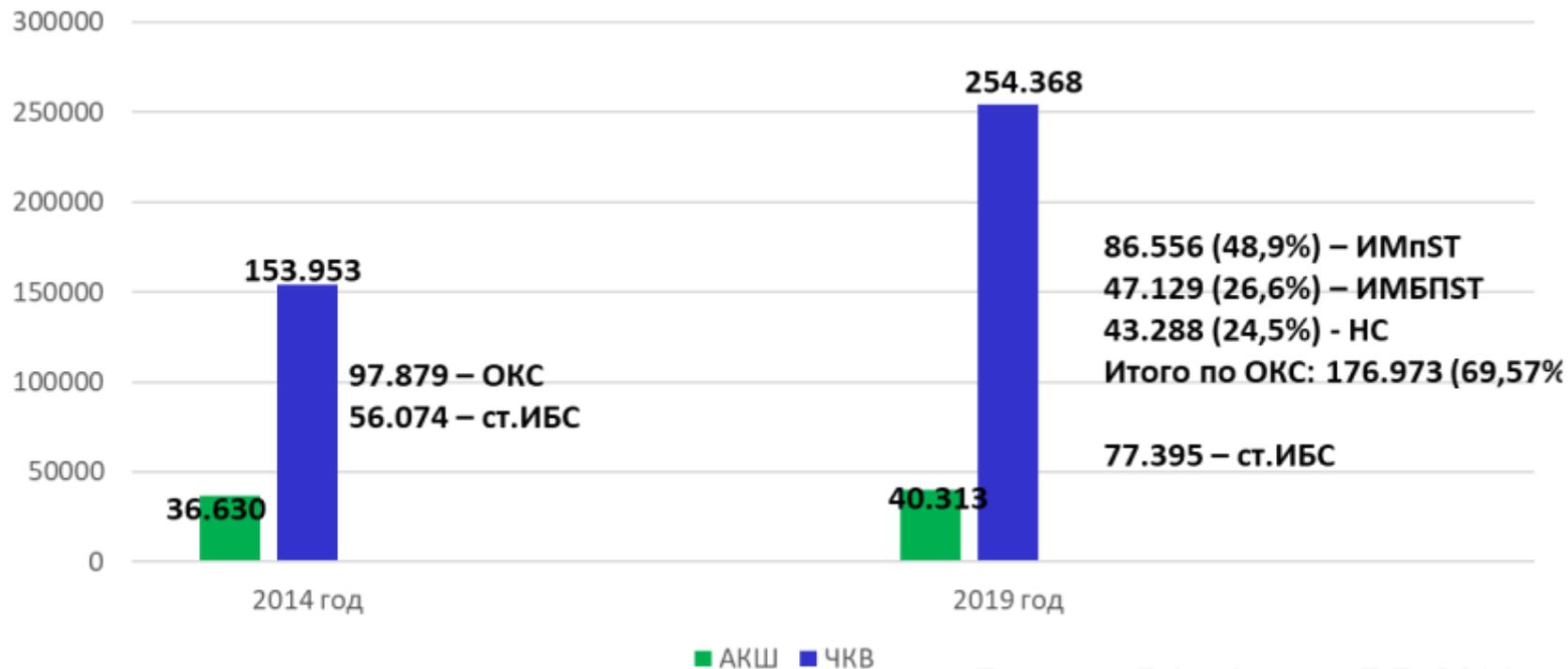


René Favaloro (1923–2000)

## Этапы развития коронарной хирургии

- ✧ 1967 – АКШ с искусственным кровообращением
- ✧ 1964 – маммарокоронарное шунтирование
- ✧ 1983 – АКШ на работающем сердце (OPCAB)
- ✧ 1986 – аутоартериальная реваскуляризация
- ✧ 1996 – миниинвазивная РМ (MIDCAB)
- ✧ 2003 – гибридная РМ

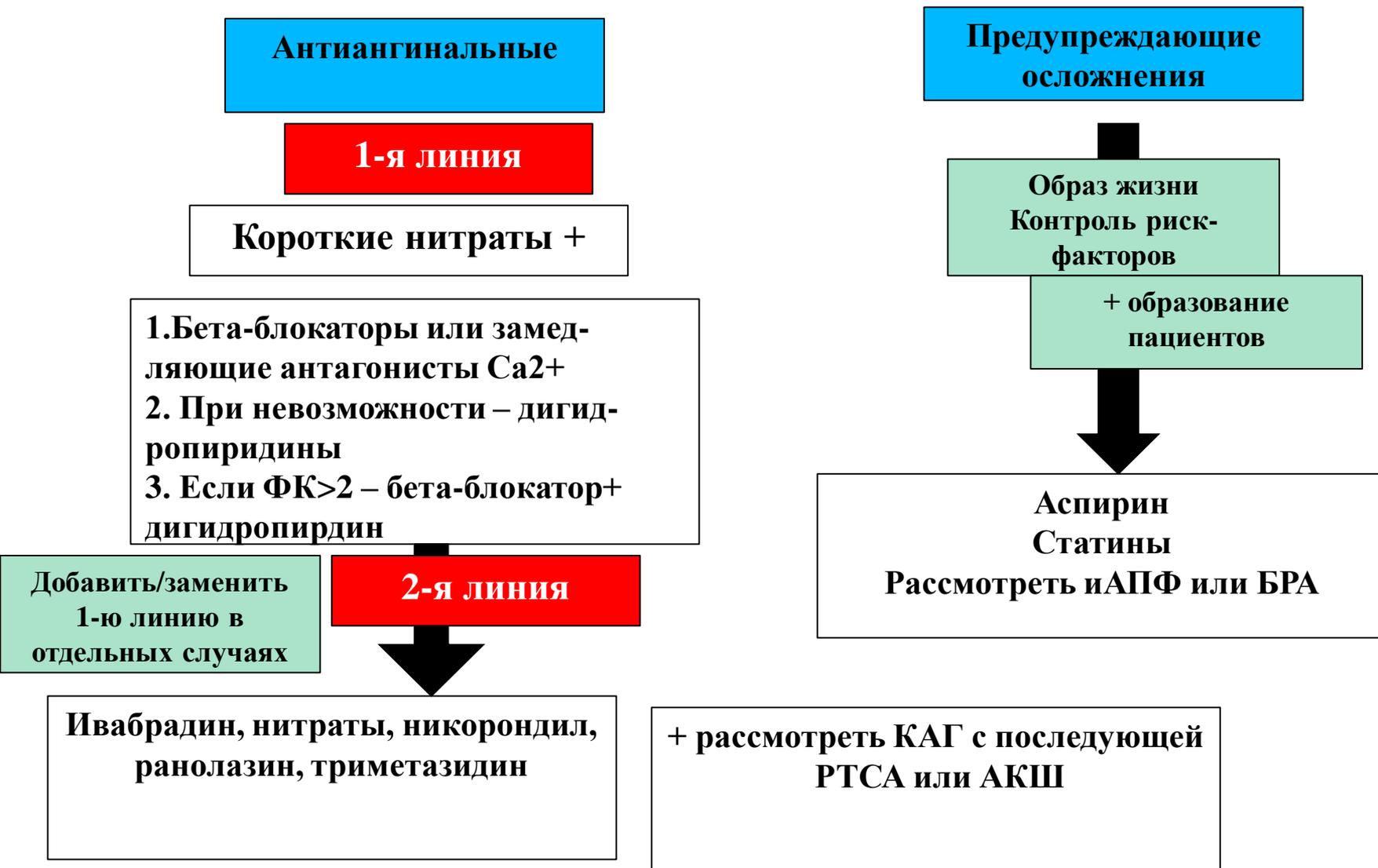
*Тенденции роста реваскуляризации в России 2014-2019 гг (по результатам обсуждения рабочей группы стандартов стабильной ИБС 27.01.2021)*



*Бокерия Л.А., Алесян Б.Г. 2014-*

**По данным МЗ РФ на 2019 год – 12 млн 600 тыс. больных ИБС, ежегодный прирост около 500.000,**

# Медикаментозная терапия при стабильной ИБС



# Рефрактерная стенокардия

- **Рефрактерная стенокардия – хроническое состояние, характеризующееся наличием стенокардии, обусловленной коронарной недостаточностью, не контролируемое комбинированной антиангинальной терапией, ангиопластикой или коронарным шунтированием. Хроническим состоянием считается длительность более трех месяцев**

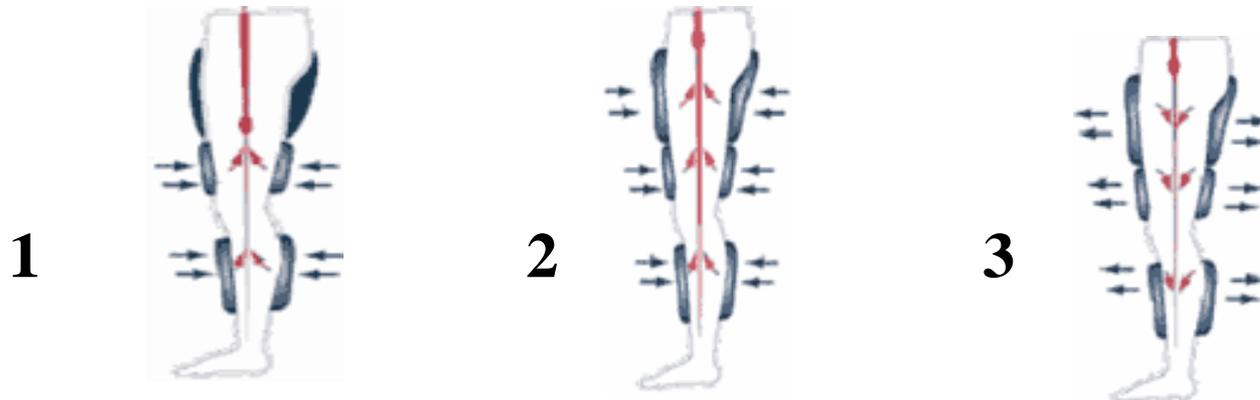
ESC Joint Study Group. Europ.Heart J (2002),23,355-370

**Альтернативная терапия рефрактерной стенокардии для больных,  
которым не планируется выполнить чрескожное вмешательство или  
реваскуляризация**

- **Наружная контрпульсация**
- **Стимуляция спинного мозга**
- **Ударно-волновая терапия**

# Наружная контрпульсация

*Манжеты, разделенные на три части, охватывающие икры, нижнюю и верхнюю треть бедра*



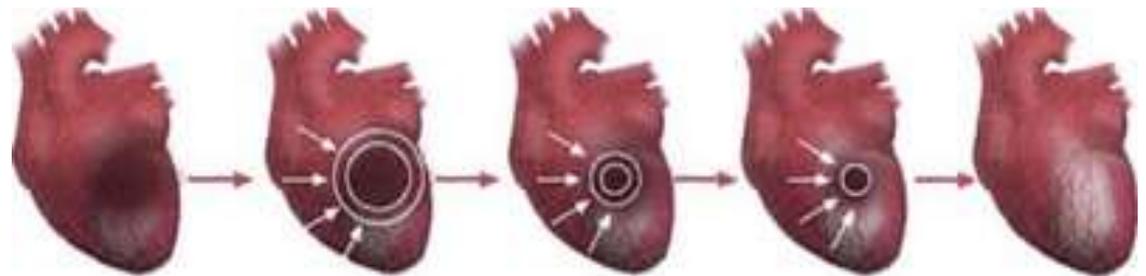
1

2

3

1. Во время диастолы манжеты надуваются в быстрой последовательности от икр вверх
2. Это создает ретроградный артериальный кровоток, увеличение ДАД, увеличение коронарного перфузионного давления, усиление кровоснабжения миокарда, открытие и формирование коллатералей
3. Мгновенное выкачивание воздуха в начале систолы снижает сосудистое сопротивление и, следовательно, работу сердца.

# Ударно-волновая терапия



**С помощью акустической ударной волны, воздействующей через грудную клетку, создается терапевтический эффект (формирование коллатералей) в намеченной точке миокарда**

# Взгляд в будущее кардиологии: как передовые технологии могут привести к милосердной помощи?

По данным ВОЗ, ведущей причиной смерти во всем мире является ишемическая болезнь сердца, на которую приходится 16% смертей. С 2000 года от этого заболевания произошло наибольшее увеличение числа смертей на > 2–8,9 миллиона смертей в 2019 году.

Многие из самых популярных на рынке цифровых медицинских устройств измеряют жизненно важные показатели и параметры здоровья, связанные с кровообращением.

Большинство условий, с которыми сталкиваются кардиологи, требуют активного участия пациентов в долгосрочной перспективе.

