

КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

№ 2 (13), 2017

Председатель редакционного совета
Е.В. Шляhto

Главный редактор
Д.В. Дупляков



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

№ 2 (13), 2017

Главный редактор (Editor-in-Chief)

Дупляков Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Самара)

Редакторы по направлениям (Associate Editors)

Артериальная гипертензия

Баранова Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Недогода Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

Фундаментальная кардиология

Чернова Анна Александровна, доктор медицинских наук (Красноярск)

Интервенционная кардиология

Абугуов Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Ганюков Владимир Иванович, доктор медицинских наук (Кемерово)

Кардиоонкология

Школьник Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Мелехов Александр Всеволодович, кандидат медицинских наук (Москва)

Кардионефрология

Боровкова Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор (Нижегород)
Мензоров Максим Витальевич, кандидат медицинских наук (Ульяновск)

Кардионеврология

Остроумова Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Проблемы гемостаза

Сироткина Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Павлова Татьяна Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор (Самара)

Генетика в кардиологии

Затейщиков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Заклязьминская Елена Валерьевна, доктор медицинских наук (Москва)
Шестерня Павел Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск)

Неотложная кардиология

Явелов Игорь Семенович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Аверков Олег Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Клинические случаи

Гиляров Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Новикова Нина Александровна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Мареев Юрий Вячеславович, кандидат медицинских наук (Москва)
Медведева Елена Александровна, кандидат медицинских наук (Самара)

Клинические задачи

Виллевалде Светлана Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Клинические исследования

Беграмбекова Юлия Леоновна (Москва)

Электрофизиология и аритмии

Ардашев Андрей Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Журнал издается совместно

с Российским кардиологическим обществом

Председатель редакционного совета (Editorial Council President) Шляхто Евгений Владимирович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)

Заместитель главного редактора (Deputy Editor) Котовская Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Лебедев Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Выговский Александр Борисович, кандидат медицинских наук (Калининград)

Медицинские изображения

Рыжкова Дарья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)

Эхокардиография

Алехин Михаил Николаевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Суркова Елена Александровна, кандидат медицинских наук (Самара)

Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний

Жонцева Анна Васильевна, доктор медицинских наук (Москва)
Ротарь Оксана Петровна, кандидат медицинских наук (Санкт-Петербург)

Клиническая кардиология

Щукин Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Самара)
Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук (Кемерово)
Лямина Надежда Павловна, доктор медицинских наук, профессор (Саратов)
Олейников Валентин Элиевич, доктор медицинских наук, профессор (Пенза)

Ишемическая болезнь сердца

Галевич Альберт Сарварович, доктор медицинских наук, профессор (Казань)
Сайганов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук (Санкт-Петербург)

Коморбидность

Ребров Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор (Саратов)
Либиб Роман Аронович, доктор медицинских наук, профессор (Оренбург)

Сердечная недостаточность

Лопатин Юрий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)
Перепеч Никита Борисович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)

Сердечно-сосудистая хирургия

Шнейдер Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Калининград)
Хохлунов Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Самара)

Женщины и сердечно-сосудистые заболевания

Стрюк Раиса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Профилактическая кардиология

Ахмеджанов Надир Мигдатович, кандидат медицинских наук (Москва)

Метаболизм

Чумакова Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор (Барнаул)

Сестринское дело в кардиологии

Шнейдер Валентина Александровна (Калининград)

Атеросклероз

Ежов Марат Владиславович, доктор медицинских наук (Москва)
Сусеков Андрей Владимирович, доктор медицинских наук (Москва)

Некоронарогенные заболевания

Благова Ольга Владимировна, доктор медицинских наук (Москва)
Моисеева Ольга Михайловна, доктор медицинских наук (Санкт-Петербург)

Тромбоземболия легочной артерии

Андреев Денис Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Леонтьев Станислав Геннадьевич, доктор медицинских наук (Москва)

Синкопальные состояния

Певзнер Александр Викторович, доктор медицинских наук (Москва)
Головина Галина Алексеевна, кандидат медицинских наук (Тольятти)

Качество медицинской помощи в кардиологии

Эрлих Алексей Дмитриевич, доктор медицинских наук (Москва)
Посненкова Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук (Саратов)
Киселев Антон Робертович, доктор медицинских наук (Саратов)

Редакционный совет (Editorial Board)

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор (Кемерово)
Бубнова Марина Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Васюк Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Гендлин Геннадий Ефимович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Гиляревский Сергей Руджерович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Гринштейн Юрий Исаевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск)
Драпкина Оксана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Канорский Сергей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор (Краснодар)
Кобалава Жанна Давидовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Козиолова Наталья Андреевна, доктор медицинских наук, профессор (Пермь)

Конради Александра Олеговна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Котовская Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Лебедев Петр Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор (Самара)
Мареев Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Матюшин Геннадий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск)
Мацкеплишвили Симон Теймуразович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Маянская Светлана Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор (Казань)
Напалков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Недошвин Александр Олегович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Панченко Елизавета Павловна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Решетько Ольга Вилоровна, доктор медицинских наук, профессор (Саратов)
Тарловская Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор (Нижний Новгород)
Хасанов Нияз Рустемович, доктор медицинских наук, профессор (Казань)
Чесникова Анна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Ростов-на-Дону)
Шальнова Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Шварц Юрий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор (Саратов)
Шубик Юрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Шутов Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Ульяновск)
Якушин Сергей Степанович, доктор медицинских наук, профессор (Рязань)
Яхонтов Давыд Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-49985 от 24.05.2012.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции. При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение» обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Журнал распространяется бесплатно по базе данных Российского кардиологического общества. Для остальных подписчиков: подписной индекс 93585 (объединенный каталог «Пресса России»).

Сайт журнала: <http://cardio-nmo.geotar.ru>

Издатель

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4
Телефон: (495) 921-39-07, www.geotar.ru

Все права защищены.

© 000 Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2017.

Медицинский редактор Мяхар Ольга, myahar@geotar.ru

Верстка Мореева Т.М.

Корректор Макеева Е.И.

Выпускающий редактор Яковлева Марина, yakovleva@geotar.ru

Подписано в печать 31.05.2017

Тираж 5000 экземпляров.

Формат 60×90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 17.

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография».

Филиал «Чеховский Печатный Двор».

142300, Московская область, г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1.

Заказ №

СОДЕРЖАНИЕ

- 5 **ОТ РЕДАКЦИИ**
- 6 **НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ**
- АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ**
- 14 *Газтанага Х., Паручури В., Элиас Э., Уилнер Дж., Ислам Ш., Савит С., Вилес-Гонзалес Х., Санз Х., Гарсия М.Х.*
Прогностическая ценность позднего накопления гадолиниевого контраста при неишемической кардиомиопатии
- 22 *Корантопулос П., Чжан Ж., Ли Г., Фрагакис Н., Лью Т.*
Значение изменений ширины комплекса QRS как предиктора ответа на кардиоресинхронизирующую терапию: метаанализ
- 31 *Ripp T.M., Mordovin V.F.*
Ренальная денервация, взгляд кардиолога
- 39 *Михайлова З.Д., Шаленкова М.А.*
Роль мелатонина у больных с острым коронарным синдромом
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**
- 45 *Коновалов Г.А., Бажан С.С.*
Эволокумаб: инновационные возможности снижения холестерина липопротеидов низкой плотности, липопротеида (а) и управления сердечно-сосудистым риском
- 57 *Вышков Е.В., Алексеева Я.В., Герасимец Е.А., Марков В.А.*
Экспериментальные и клинические исследования стафилокиназы и Фортелизина®
- КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**
- 62 *Скуратова М.А., Пичко Г.П., Селезнева Е.В., Кириллов В.И., Лебедев П.А.*
Маски гипертрофической кардиомиопатии – акромегалия
- 69 *Долгинина С.И., Солдаткина И.П., Лапшина Н.В.*
Успешное хирургическое лечение трепетания предсердий у пациента с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта
- КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**
- 76 **Лечение артериальной гипертонии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией**
Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Геронтологического общества при Российской академии наук, Российского медицинского общества по артериальной гипертонии
- ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ МОДУЛИ**
- 91 *Филиппов Е.В., Якушин С.С.*
Дилатационная кардиомиопатия: дифференциальная диагностика, подходы к терапии, хирургическое лечение
- 104 *Ситникова М.Ю., Федотов П.А., Прокопова Л.В.*
Высокотехнологичные методы лечения хронической сердечной недостаточности
- 120 **КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ**
- 123 **Пост-релиз III Городской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы неотложной хирургии сердца и аорты»**
- 125 **АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ**
- 132 **ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ**

CONTENT

- 5 **EDITORIAL**
- 6 **NEWS OF CARDIOLOGY**
- ORIGINAL RESEARCHES**
- 14 *Gaztanaga J., Paruchuri V., Elias E., Wilner J., Islam S., Sawit S., Viles-Gonzalez J., Sanz J., Garcia M.J.*
Prognostic value of late gadolinium enhancement in nonischemic cardiomyopathy
- 22 *Korantzopoulos P., Zhang Zh., Li G., Fragakis N., Liu T.*
Meta-analysis of the usefulness of change in QRS width to predict response to cardiac resynchronization therapy
- 31 *Ripp T.M., Mordovin V.F.*
Renal denervation, the opinion of the cardiologist
- 39 *Mikhailova Z.D., Shalenkova M.A.*
Role of melatonin in patients with acute coronary syndrome
- ORIGINAL RESEARCHES**
- 45 *Kononov G.A., Bazhan S.S.*
Evolocumab: innovative opportunities for LDL-C AND LP (a) lowering and cardiovascular risk management
- 57 *Vishlov E.V., Alekseeva Ya.V., Gerasimets E.A., Markov V.A.*
Experimental and clinical studies of staphylokinase and Fortelyzin®
- CLINICAL CASES**
- 62 *Skuratova M.A., Pichko G.P., Selezneva E.V., Kirillov V.I., Lebedev P.A.*
Masks of hypertrophic cardiomyopathy – acromegaly
- 69 *Dolginina S.I., Soldatkina I.P., Lapshina N.V.*
Successive surgical treatment of atrial flutter in patient with Wolf–Parkinson–White syndrome
- CLINICAL GUIDELINES**
- 76 **Arterial hypertension management in patients aged older than 80 years and patients with the senile asthenia**
A position agreement of the experts of Russian association of gerontologists and geriatricians, Gerontological society of Russian Academy of Sciences, Russian medical society for arterial hypertension
- EDUCATIONAL MODULES**
- 91 *Filippov E.V., Yakushin S.S.*
Dilated cardiomyopathy: differential diagnosis, approaches to therapy, surgical treatment
- 104 *Sitnikova M.Yu., Fedotov P.A., Prokopova L.V.*
High-technology chronic heart failure therapeutic interventions
- 120 **CLINICAL TESTS**
- 123 **Post-release of the III City scientific and practical conference with international participation «Topical issues of urgent surgery of heart and aorta»**
- 125 **ANNOUNCEMENTS**
- 132 **RULES FOR AUTHORS**

**Главный редактор
Дупляков Дмитрий
Викторович**

– доктор медицинских наук, заместитель главного врача Самарского областного клинического кардиологического диспансера, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Уважаемые читатели!

Наш журнал был основан в 2014 г. при поддержке президента Российского кардиологического общества академика Евгения Владимировича Шляхто, который в течение последних лет был его главным редактором. Именно благодаря его заинтересованности и тщательной, кропотливой работе наш журнал является тем изданием, которое стремится помогать практикующему врачу в столь непростое время перемен в сфере медицинского образования и здравоохранения. С этого номера главным редактором журнала будет Дмитрий Викторович Дупляков – доктор медицинских наук, профессор, главный кардиолог Минздрава Самарской области.

Открывают номер аналитические обзоры, посвященные актуальным вопросам диагностики ишемической кардиомиопатии, прогностической ценности позднего накопления контрастного вещества, содержащего гадолиний, при магнитно-резонансной томографии сердца, а также метаанализ международного коллектива о значении изменений длительности комплекса *QRS* в ответ на кардиоресинхронизирующую терапию.

Наши коллеги из Нижнего Новгорода в своей обзорной статье пишут о важной роли мелатонина для больных с ишемической болезнью сердца, его влиянии на уровень артериального давления, контрактильность миокарда, частоту сердечных сокращений, размеры инфаркта миокарда, тяжесть желудочковых нарушений ритма и летальность при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Авторы из НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН рассматривают новый перспективный метод лечения гипертензии – ренальную денервацию – как альтернативу терапевтического лечения препаратами, часто имеющими серьезные побочные эффекты. Однако для внедрения в широкую практику данного инвазивного метода необходимы доказательные клинические исследования с убедительными научными фактами положительного влияния альтернативных методов лечения гипертензии на органы-мишени.

Дорогие коллеги, в данном номере мы публикуем важный для кардиологического сообщества документ, принятый на расширенном пленарном заседании Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Геронтологического общества при РАН, Российского медицинского общества по артериальной гипертонии «Сложные вопросы гериатрии и пути их решения: согласованное мнение экспертов» в рамках III Московской научно-практической конференции по геронтологии и гериатрии, проходившей 15 декабря 2016 г., – консенсус экспертов «Лечение артериальной гипертонии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией».

Также в номере вашему вниманию представлены оригинальные исследования, клинические случаи и образовательных модули, в конце которых опубликованы клинические задачи, а правильные ответы на них вы найдете в следующем номере. Первый модуль посвящен дифференциальной диагностике, подходам к терапии и хирургическому лечению дилатационной кардиомиопатии. Тема второго модуля – высокотехнологичные методы лечения хронической сердечной недостаточности. Данный модуль отражает сведения о возможностях современного лечения этой патологии и обобщает знания, которыми должен располагать кардиолог на всех этапах оказания медицинской помощи.

Редакция журнала выражает надежду на то, что наше издание окажется полезным для вас и напоминает, что все номера нашего журнала представлены на сайте <http://cardio-nmo.geotar.ru>.

СРАВНЕНИЕ ДВУХ СИРОЛИМУСНЫХ СТЕНТОВ С БИОДЕГРАДИРУЮЩИМ ПОКРЫТИЕМ И РАЗЛИЧНОЙ КИНЕТИКОЙ ЭЛЮИРОВАНИЯ И ПОГЛОЩЕНИЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА: АНАЛИЗ ДАННЫХ В ПОДГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ PANDA III

Ключевые слова: острый инфаркт миокард, биоразлагаемый полимер, элюция препарата, стенты с лекарственным покрытием, абсорбция полимера

Источник:

Guan C., Xu B., Qiao S. et al. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017; 89 (S1): 520–7.

doi: 10.1002/ccd.26918.

PMID: 28109057

Имплантация ранних поколений металлических стентов с лекарственным покрытием (СЛП) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) связана с плохим заживлением стенок сосудов. Использование в составе СЛП биоразлагаемого полимера (БП) может улучшить показатели его безопасности, однако пока неизвестно, как влияют изменения показателей элюирования лекарств и кинетики абсорбции полимера БП-СЛП на клинические исходы в группе больных ОИМ.

В анализ данных подгрупп рандомизированного исследования PANDA III включили параметры 732 пациентов (366 в каждой группе) с недавним (<1 мес) ОИМ. Первичной конечной точкой была несостоятельность целевого поражения (НЦП) в течение 1 года, совокупность сердечной смерти, инфаркта миокарда (ИМ) в бассейне целевого сосуда или повторная реваскуляризация пораженной в результате ишемии области сосуда. В число вторичных конечных точек исследователи включили пациентоориентированную комбинированную конечную точку (PoCE) смерти от всех причин, всех видов ИМ или любого типа реваскуляризации, отдельные компоненты НЦП и PoCE и несомненный/вероятный тромбоз стента (ТС).

Статистически значимых различий между группами по исходным клиническим, ангиографическим или процедурным показателям не выявлено, за исключением доли пациентов с постдилатацией, чаще выявляемой при имплантации ВиМА-стента (53,9% по сравнению с 44,5%, $p=0,004$). Через 1 год после имплантации стентов пациентам с ОИМ в отличие от пациентов, которым был имплантирован Excel SES (sirolimus-eluting stent – сиролимусный стент), у пациентов с ВиМА были выявлены схожие показатели НЦП и PoCE (5,5% по сравнению с 8,3%, $p=0,14$, 8,8% по сравнению с 9,9%, $p=0,61$ соответственно), но с более низкой частотой развития ИМ (2,5% по сравнению с 6,1%, $p=0,02$), ИМ в бассейне целевого сосуда (2,2% по сравнению с 5,8%, $p=0,01$), а также определенного/вероятного ТС (0,3% по сравнению с 2,2%, $p=0,04$).

ВиМА-стент с более быстрым уровнем элюирования лекарств и кинетикой абсорбции полимера может улучшить показатели безопасности использования стентов по сравнению с Excel SES в популяции пациентов высокого риска с ОИМ.

ВЛИЯНИЕ УТРЕННЕГО ДЕБЮТА НА ЧАСТОТУ РЕЦИДИВОВ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Источник:

Nakashima H., Mashimo Y., Kurobe M. et al. *Circ J.* 2017; 81 (3): 361–7.

doi: 10.1253/circj. CJ-16-0817.

PMID: 28090071

Связь между временем развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) и отдаленным клиническим исходом до конца не изучена. Авторы предположили, что утреннее развитие ОИМ может быть связано с неблагоприятными сердечными исходами.

В данном исследовании приняли участие 663 пациента, перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В число основных критериев эффективности вошли сердечная смерть, рецидивирующий острый коронарный синдром (ОКС) и повторная госпитализация по причине сердечной недостаточности. Основные неблагоприятные кардиальные события (ОНКС) были определены как совокупность индивидуальных неблагоприятных исходов. ОИМ начался утром у 212 (32,0%) пациентов, в данной группе чаще наблюдался рецидивирующий ОКС (13% по сравнению с 8%, $p=0,03$) и ОНКС (21% по сравнению с 14%, $p=0,012$), чем у пациентов с другим временем начала ОИМ. Частота ЧКВ при прогрессирующих поражениях в рассматриваемой группе также была выше, чем у пациентов с другим временем начала ОИМ (23% по сравнению с 14%, $p=0,013$). В ходе проведения многофакторного регрессионного анализа Кокса утреннее начало было независимым предиктором рецидивирующих ОКС, ОНКС и ЧКВ для прогрессирующих поражений со скорректированными коэффициентами риска: 1,34 (95% ДИ: 1,06–2,92, $p=0,030$), 1,51 (95% ДИ: 1,02–2,23, $p=0,038$) и 1,58 (95% ДИ: 1,03–2,42, $p=0,037$) соответственно.

Утреннее начало ОИМ может быть связано с повышенным риском рецидивирующего ОКС и прогрессирования коронарного атеросклероза.

ВЛИЯНИЕ ЭЗЕТИМИБА, НАЗНАЧАЕМОГО В ДОПОЛНЕНИЕ К ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ В ВЫСОКИХ ДОЗАХ, НА ФОРМИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ОЦЕНИВАЕМЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНО: ВНУТРИСОСУДИСТОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ iMAP (ПРОТОКОЛ ИНТЕРАКТИВНОГО ДОСТУПА К ЭЛЕКТРОННОЙ ПОЧТЕ), ИССЛЕДОВАНИЕ OSTIVUS

Цель данного исследования – изучение влияния эзетимиба, назначаемого в дополнение к терапии аторвастатином, на формирование атеросклеротических бляшек у пациентов с впервые выявленным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и первичным чрескожным коронарным вмешательством.

87 пациентов были рандомизированы (1:1) в группы приема 10 мг эзетимиба или плацебо, назначаемым в дополнение к 80 мг аторвастатина. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование с использованием iMap проводилось исходно и через 12 мес после начала исследования в инфаркт-несвязанной артерии. В качестве первичной конечной точки были взяты изменения в некротическом ядре. Вторичными конечными точками были общий объем атеросклеротической бляшки и процент изменения объема бляшки.

Некротическое ядро не претерпело существенных изменений: группа эзетимиба от 24,9 (11,9, 51,3) до 24,9 (15,3, 54,5) мм³ ($p=0,76$), группа плацебо от 29,4 (16,3, 78,5) до 32,0 (16,0, 88,7) мм³ ($p=0,35$ между группами). Общий объем атеросклеротической бляшки уменьшился в группе эзетимиба [от 200,0 (135,6, 311,9) до 189,3 (126,4, 269,1) мм³ ($p<0,001$)] по сравнению с группой плацебо [от 218,4 (163,5, 307,9) до 212,2 (149,9, 394,8) мм³ ($p=0,07$, $p=0,56$ между группами)]. Процент изменения объема бляшки снизился в группе эзетимиба (от 40,1±8,6 до 39,2±9,0%, $p=0,036$) по сравнению с группой плацебо (от 43,3±9,4 до 42,2±10,7%, $p=0,07$, $p=0,91$ между группами).

Эзетимиб, назначаемый в качестве дополнения к терапии аторвастатином, не влиял на содержание некротического ядра, но был связан с регрессией коронарного атеросклероза.

Ключевые слова:

аторвастатин, эзетимиб, IVUS, iMap

Источник:

Hougaard M., Hansen H.S., Thyssen P. et al. Cardiovasc Revasc Med. 2017; 18 (2): 110–7. doi: 10.1016/j. carrev. 2016.11.010.

PMID: 27919638

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЛМЕСАРТАНА ПО СРАВНЕНИЮ С АЗИЛСАРТАНОМ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (MUSCAT-4)

Считается, что олмесартан и азилсартан снижают артериальное давление (АД) сильнее, чем другие блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Авторы провели рандомизированное контролируемое исследование, сравнив практическую эффективность олмесартана с азилсартаном.

84 пациента, получавшие обычные БРА более 3 мес, были рандомизированы для получения 20 мг олмесартана (олмесартан медоксомил, группа ОЛ) или 20 мг азилсартана (азилсартан, но не азилсартана медоксомил, группа АЗ) 1 раз в день в течение 16 нед. Сравнивали практическую эффективность препарата между группами ОЛ и АЗ, исходя из значений АД.

Уровень АД в обеих группах значительно снизился (группа ОЛ: 152/86–141/79 мм рт. ст., $p<0,05$; группа АЗ: 149/83–135/75 мм рт. ст., $p<0,05$). Диастолическое кровяное давление значительно снизилось в группе АЗ (79±9–74±7 мм рт. ст., $p<0,05$), но не в группе ОЛ (79±11–75±10 мм рт. ст., $p=0,068$). Однако статистически значимых различий между группами не выявлено. Дозировку олмесартана и азилсартана увеличивали в течение 16 нед как статистически значимо, так и незначительно (группа ОЛ: 20,3–23,1 мг, $p<0,05$, группа АЗ: 20,5–23,2 мг, $p<0,05$), без выявления статистически значимых отличий между группами. Кроме того, не выявлено существенных отличий в отношении почечной функции, липидо-

Источник: Kakio Y., Uchida H.A., Umabayashi R. et al. Blood Press Monit. 2017; 22 (2): 59–67. doi: 10.1097/MBP. 000000000000229. PMID: 28079534

граммы, уровней мозгового натрийуретического пептида, растворимой *fms*-подобной тирозинкиназы-1 и белка, связывающего жирные кислоты L-типа между двумя группами.

Олмесартан и азилсартан в равной степени снижают АД, оба продемонстрировали нефропротективный эффект и хорошую переносимость без серьезных побочных эффектов.

ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СРАВНЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРОСТАЦИКЛИНА И ОКСИДА АЗОТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТАТОЧНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ ЛЕГОЧНОЙ ЭНДАРТЕРАТОМИИ

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ингаляция оксида азота, ингаляционный простациклин, легочная эндартерэктомия, остаточная легочная гипертензия

Источник: Abe S., Ishida K., Masuda M. et al. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 65 (3): 153–9. doi: 10.1007/s11748-016-0724-2.

PMID: 27783213

Легочная эндартерэктомия (ЛЭА) – эффективный метод лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЛГ), однако послеоперационная остаточная легочная гипертензия приводит к внутрибольничной смертности. Ингаляционный эпопростенол-натрий (PGI₂) и NO вводят при легочной гипертензии после кардиоторакальной хирургии. В данном проспективном исследовании авторы дают первую сравнительную оценку влияния ингаляционных PGI₂ и NO на легочную системную гемодинамику и газообмен у пациентов с остаточной легочной гипертензией после ЛЭА.

13 пациентов были рандомизированы для ингаляционного приема NO (*n*=6) или PGI₂ (*n*=7) при сохранении легочной гипертензии после прекращения сердечно-легочного шунтирования. Гемодинамические и респираторные параметры измерялись перед вдыханием препарата (T0), через 30 мин (T1), 3 ч (T2) и 6 ч (T3) после ингаляции, и на следующее утро (T4). Дозу NO начинали с 20 ppm (parts per million – миллионных долей) и постепенно уменьшали до экстубации, а PGI₂ вводили в дозе 10 нг×кг⁻¹×мин⁻¹.

В обеих группах среднее давление в легочной артерии (ДЛА) и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) значительно снизились в период времени до T4 (среднее значение ДЛА: *p*<0,0001; ЛСС: *p*=0,003), тогда как среднее системное артериальное давление значительно увеличилось (*p*=0,028). Отличий между группами по таким параметрам, как сердечный индекс, давление в левом предсердии или отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода не выявлено. Внутрибольничных смертей не отмечалось.

Оба ингаляционных препарата, PGI₂ и NO, значительно снижали ДЛА и ЛСС без побочных эффектов со стороны системной гемодинамики у пациентов с остаточной легочной гипертензией после ЛЭА. Ингаляционный PGI₂ может стать альтернативным вариантом лечения остаточной легочной гипертензии.

ПРОВЕДЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО СКРИНИНГА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дети, избыточный вес, семейный анамнез, скрининг, чувствительность

Источник: Bloetzer C., Bovet P., Rascaud F. et al. *Blood Press.* 2017; 26 (2): 87–93. doi: 10.1080/08037051.2016.1213130.

PMID: 27601201

Целевой скрининг артериальной гипертензии (АГ) в детском возрасте может быть эффективнее универсального. Авторы оценивали чувствительность, специфичность, негативные и позитивные прогностические значения комбинированного сбора анамнеза у родителей по поводу АГ и избыточного веса/ожирения у 5207 детей в возрасте 10–14 лет для диагностики АГ. Диагноз АГ ставили, если повышенное артериальное давление сохранялось во время трех отдельных посещений врача. Уровень распространенности гипертензии составил 2,2%. У 14% детей были выявлены избыточный вес или ожирение, у 20% – АГ в семейном анамнезе по крайней мере у одного из родителей, а у 30% были любое из двух условий или оба вместе. Целевой скрининг АГ у детей с избыточным весом/ожирением или с АГ у родителей ограничивает долю детей (30%), которым необходим скрининг, и позволяет выявлять до 65% всех случаев гипертонической болезни.

ИССЛЕДОВАНИЕ С ДОЛГОСРОЧНЫМ ПОСЛЕДУЮЩИМ НАБЛЮДЕНИЕМ НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Мутация, выявленная у взрослых и связанная с развитием гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), без проявлений гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) на момент постановки диагноза ГКМП, является одним из приоритетных вопросов в эпоху генетического тестирования. Однако данных о долгосрочном прогнозе для таких фенотипически нормальных носителей генов в настоящий момент очень мало.

Было выявлено 15 генотипически позитивных/ГЛЖ негативных пациентов с ГКМП, у 7 из них было впервые диагностировано носительство мутаций. 14 пациентов прошли клиническое обследование, им выполняли электро- и эхокардиографию, чтобы определить, изменился ли клинический статус с течением времени. В число снимаемых параметров вошли изменения на электрокардиограмме, толщины стенок, диастолической функции и глобальная продольная деформация.

10 участников наблюдали в общей сложности 18 лет, 2–17 лет, одного – 11 и одного 8 лет. Кроме того, 11 участникам выполнили магнитно-резонансную томографию (МРТ). 11 участников были носителями мутации гена *MYBPC3*, а 3 – мутации гена *MYH7*. У одного пациента, взрослого на момент первичного обследования, обнаружили фенотипические проявления ГКМП по данным эхокардиографии и МРТ, у второго – выявляемое только на МРТ увеличение толщины стенок, указывающее на ГКМП, а у третьего – пограничные для ГКМП показатели на МРТ.

ГКМП может развиваться во взрослом возрасте у носителей мутации гена, которые могут быть ГЛЖ-отрицательными на момент проведения генетической диагностики. Необходимо проводить периодическое обследование носителей на протяжении всей их жизни.

Ключевые слова:

носители, клиническая генетика, гипертрофическая кардиомиопатия, долгосрочное клиническое наблюдение

Источник:

McTaggart D.R., Ogden K.J., Marathe J.A. Heart Lung Circ. 2017; 26 (1): 18–24.

doi: 10.1016/j.hlc.2016.04.019

PMID: 27373729

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ДВУХ ДОЗ ГЕПАРИНА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫМ ВЫПОЛНЕНО АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) на работающем сердце практикуется с целью снижения уровня заболеваемости, связанного с сердечно-легочным шунтированием. Однако проблема гиперкоагуляции остается. Ранее было описано такое осложнение, как полостной тромб, возможно, сформировавшийся из-за гиперкоагуляции после выполнения АКШ на работающем сердце. Многие врачи для предотвращения риска развития такого осложнения назначают высокие дозы гепарина – до 5 мг/кг. В настоящий момент нет утвержденных рекомендаций о дозировке гепарина, необходимой для назначения при выполнении АКШ на работающем сердце.

Цель исследования – изучить различия в клинических исходах при системном введении двух разных доз гепарина. В число исходов включили необходимость поведения переливания крови, ишемию миокарда и уровень заболеваемости.

В исследовании приняли участие пациенты, прошедшие плановое обследование с запланированным АКШ на работающем сердце. Постоянная антитромботическая терапия не являлась критерием исключения, однако прием антитромбоцитарных препаратов прекращали примерно за неделю до операции, если это было возможно. В качестве вспомогательного средства применяли торакальную эпидуральную анестезию у пациентов, у которых ее применение было возможно. С помощью сгенерированной компьютером таблицы рандомизации все пациенты были распределены в группы получения 2 или 3 мг/кг нефракционированного гепарина внутривенно для достижения интенсивной гепаринизации с активированным временем свертывания (АВС) >240 с. Были проанализированы такие показатели, как интра- и послеоперационная кровопотеря, миокардиальные ишемические эпизоды, потребность во внутриаортальной баллонной контрпульсации и переливании крови.

Источник:

Chakravarthy M., Prabhakumar D., Thimmannagowda P. et al. Ann Card Anaesth. 2017; 20 (1): 8–13. doi: 10.4103/0971–9784.197818.

PMID: 28074788

В исследовании приняли участие 62 пациента. 1 раз проводили сердечно-легочное шунтирование. Значения АВС в начале исследования были сопоставимы в двух группах (138,8 по сравнению с 146,64 с, $p=0,12$); однако в группе 3 мг/кг, как и ожидалось, после введения гепарина наблюдались статистически значимо более высокие значения АВС. Но после купирования симптомов протаминам АВС и необходимость во введении дополнительного протамина стали сходными в обеих группах. Интраоперационная ($685,56 \pm 241,42$ мл по сравнению с $675,15 \pm 251,86$ мл, $p=0,82$) и послеоперационная кровопотери ($1906,29 \pm 611,87$ мл по сравнению с $1793,65 \pm 663,54$ мл, $p=0,49$) были одинаковыми в обеих группах. Частота выявленных электрокардиографических изменений (ишемия, аритмии, перевод на сердечно-легочное шунтирование) или потребность во внутриаортальной баллонной контрпульсации не отличались между группами.

Использование 2 или 3 мг/кг гепарина для интенсивной гепаринизации у пациентов, перенесших АКШ на работающем сердце, не влияло на клинические исходы.

СРАВНЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ТИКАГРЕЛОРА И КЛОПИДОГРЕЛА ПРИ МАНИФЕСТИРУЮЩЕМ ЗАБОЛЕВАНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Источник:

Hiatt W.R., Fowkes F.G., Heizer G. et al. New Engl. J. Med. 2017; 376 (1): 32–40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688.

PMID: 27959717

Заболевание периферических артерий считается проявлением системного атеросклероза с сопутствующими нежелательными сердечно-сосудистыми явлениями и поражением конечностей. Результаты предыдущих исследований показали, что у пациентов, получавших монотерапию клопидогрелом, риск развития нежелательных сердечно-сосудистых явлений был ниже, чем у пациентов, получавших аспирин. Авторы настоящего исследования сравнили действие клопидогрела и тикагрелора (сильнодействующее антитромбоцитарное средство) в группе пациентов с заболеванием периферических артерий.

В данном двойном слепом исследовании, управляемом исходами, авторы рандомизировали 13 885 пациентов с манифестирующим заболеванием периферических артерий для получения монотерапии тикагрелором (90 мг, 2 раза в день) или клопидогрелом (75 мг, 1 раз в день). Данные пациентов включали в исследование, если их лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) был $\leq 0,80$ или если у них в анамнезе присутствовала реваскуляризация нижних конечностей. Первичная конечная точка эффективности назначаемого препарата складывалась из документально подтвержденной смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Первичной конечной точкой безопасности было сильное кровотечение. Средний период наблюдения составил 30 мес.

Средний возраст пациентов составил 66 лет, 72% были мужчинами; данные 43% были включены на основании ЛПИ и 57% на основании реваскуляризации в анамнезе. Средний исходный ЛПИ у всех пациентов был 0,71, у 76,6% пациентов отмечалась хромота, а у 4,6% – критическая ишемия конечности. Первичная конечная точка эффективности была получена у 751 (10,8%) из 6930 пациентов, получавших тикагрелор, и у 740 (10,6%) из 6955, получавших клопидогрел [отношение рисков 1,02, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,92 до 1,13, $p=0,65$]. В обеих группах острую ишемию конечности диагностировали у 1,7% пациентов (отношение рисков 1,03, 95% ДИ от 0,79 до 1,33, $p=0,85$), сильное кровотечение – у 1,6% (отношение рисков 1,10, 95% ДИ от 0,84 до 1,43, $p=0,49$).

В группе пациентов с манифестирующим заболеванием периферических артерий не выявлено преимуществ тикагрелора по сравнению с клопидогрелом в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий. Сильные кровотечения происходили с одинаковой частотой среди пациентов обеих групп.

НАЗНАЧЕНИЕ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПАЦИЕНТАМ, ПЕРЕНЕСШИМ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО НА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ

Транексамовая кислота снижает риск кровотечения у пациентов, перенесших операцию на сердце, однако неясно, улучшает ли это клинические исходы. Кроме того, существуют опасения, что транексамовая кислота может оказывать протромботическое и проконвульсивное действие.

В исследовании с факториальным дизайном 2×2 авторы рандомизировали пациентов, которым планировалось проводить операцию на коронарных артериях с высоким риском развития периоперационных осложнений, в группы приема аспирина или плацебо и транексамовой кислоты или плацебо. В рассматриваемой работе приводятся результаты сравнения эффекта транексамовой кислоты. Первичная конечная точка включала смерть и тромботические осложнения (нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, легочная эмболия, почечная недостаточность или инфаркт кишечника) в течение 30 сут после операции.

Из 4662 пациентов, принявших участие в исследовании, хирургическое вмешательство было проведено у 4631, информация о клинических исходах у них была доступна ученым; 2311 были рандомизированы в группу транексамовой кислоты и 2320 – в группу плацебо. Первичную конечную точку наблюдали у 386 пациентов (16,7%) в группе транексамовой кислоты и у 420 (18,1%) пациентов в группе плацебо (относительный риск 0,92, 95% доверительный интервал – от 0,81 до 1,05, $p=0,22$). Общее число единиц препаратов крови, которые были перелиты в течение госпитализации, составило 4331 в группе транексамовой кислоты и 7994 в группе плацебо ($p<0,001$). Тяжелые кровоизлияния или сердечная тампонада, ведущие к повторной операции, имели место у 1,4% пациентов в группе транексамовой кислоты и у 2,8% пациентов в группе плацебо ($p=0,001$), судороги – у 0,7 и 0,1% соответственно ($p=0,002$ по точному критерию Фишера).

В отношении пациентов, перенесших вмешательства на коронарных артериях, транексамовая кислота снижает риск развития кровотечений, по сравнению с плацебо, не повышая риск смерти или тромботических осложнений в течение 30 сут после операции. Однако также транексамовая кислота повышает риск послеоперационных судорог.

Источник:

Myles P.S., Smith J.A., Forbes A. New Engl.J. Med. 2017; 376 (2): 136–48. doi: 10.1056/NEJMoa1606424.

PMID: 27774838

КОМПЬЮТЕРНАЯ АНГИОГРАФИЯ, ПРОВОДИМАЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И СООТНОШЕНИЕМ ДИАМЕТРОВ ПРАВОГО И ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ ПОСЛЕ ЭМБОЛИИ СОСУДОВ ЛЕГКИХ

Компьютерную ангиографию используют для количественной оценки значимости эмболии легочной артерии, но ее достоверность не была четко определена.

В исследуемую когорту вошли 10 пациентов, рандомизированных из 150 участников проспективного исследования ускоренного с помощью ультразвука фибринолиза при острой эмболии сосудов легких. 4 исследователя независимо друг от друга оценивали соотношение диаметров правого и левого желудочков, используя стандартную методику переформатирования в режиме мультипланарных реконструкций и упрощенный (аксиальный) метод, а также тромботическое поражение с помощью стандартного измененного показателя Миллера и новой усовершенствованной балльной шкалы Миллера.

Коэффициент внутригрупповой корреляции для вариабельности результатов у одного исследователя составил 0,949 и 0,970 для методики переформатирования в режиме мультипланарных реконструкций и аксиального метода оценки соотношений между правым и левым желудочками соответственно. Межнаблюдательское соглашение было надежным и схожим для двух методов с внутриклассовым коэффициентом корреляции 0,969 и 0,976. Измененный показатель Миллера показал хороший уровень согласия между наблюдателями (коэффициент внутриклассовой корреляции – 0,820) и был аналогичен уточненному методу Миллера (коэффициент внутриклассовой корреляции – 0,883) при оценке тромботического поражения. Уровень согласованности заключений различных исследователей также был сопоставим при использовании обоих методов с коэффициентом

Ключевые слова:

шкала Миллера, эмболия сосудов легких, легочная компьютерная ангиография, надежность, соотношение правого и левого желудочков

Источник: Ouriel K., Ouriel R.L., Lim Y.J. et al. Vascular. 2017; 25 (1): 54–62. doi: 10.1177/1708538116645056.

PMID: 27090586

внутригрупповой корреляции 0,829 и 0,914 для измененного и усовершенствованного методов Миллера.

Достигнут отличный уровень достоверности результатов компьютерной ангиографии, проводимой при эмболии сосудов легких, для аксиального метода и методики переструктурирования в режиме мультипланарных реконструкций с целью количественной оценки соотношения между правым и левым желудочками и измененного и усовершенствованного показателей Миллера при количественной оценке тромботического поражения легочной артерии.

ВЛИЯНИЕ ПРОГРАММЫ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ДЛЯ СМАРТФОНА (SBCHDP) НА ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ И УРОВЕНЬ ЗНАНИЙ ОБ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, СТРЕССЕ И ОБРАЗЕ ЖИЗНИ, ВЛИЯЮЩЕМ НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СРЕДИ РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ В СИНГАПУРЕ: ПИЛОТНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пропаганда здорового образа жизни, первичная профилактика, работающее население, мобильное здравоохранение

Источник: Zhang H., Jiang Y., Nguyen H.D. et al. Health Qual Life Outcomes. 2017; 15 (1): 49. doi: 10.1186/s12955-017-0623-y. PMID: 28288636

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – наиболее распространенный тип сердечных заболеваний среди взрослых во всем мире, в том числе в Сингапуре. Однако большинство факторов риска, таких как курение, малоподвижный образ жизни и высокое артериальное давление, можно устранить. За последнее десятилетие мобильная медицина шагнула вперед, продемонстрировав многообещающие результаты в области профилактики хронических заболеваний и укрепления здоровья населения во всем мире. Цель авторов состояла в том, чтобы разработать и исследовать эффект 4-недельной программы по профилактике сердечных заболеваний для смартфонов (SBCHDP), направленной на повышение информированности и уровня знаний об ИБС, восприятии стресса, а также образе жизни, влияющем на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, среди работающего населения Сингапура.

Приложение для смартфонов «Care4Heart» было разработано в качестве основного компонента программы. Содержимое приложения было проверено и утверждено группой экспертов, в том числе двумя кардиологами и двумя опытными медсестрами, работающими с кардиологическими больными. Было проведено пилотное рандомизированное контролируемое исследование. 80 работающих пациентов были рандомизированы либо в группу вмешательства ($n=40$), либо в контрольную группу ($n=40$). Интервенционная группа проходила 4-недельную программу SBCHDP, в то время как контрольной группе были предложены только сайты для укрепления здоровья. Знания участников об ИБС, восприятии стресса и поведенческих факторах риска учитывались как исходно, так и на 4-й неделе исследования с помощью Опросника риска сердечно-сосудистых заболеваний-2, Шкалы восприятия стресса и Системы мониторинга поведенческих факторов риска.

После окончания программы SBCHDP участники группы вмешательства осознали, что ИБС является второй по значимости причиной смерти в Сингапуре ($\chi^2 = 6,486, p=0,039$), у них выявлен более высокий уровень знаний о ИБС ($t=3,171, p=0,002$), улучшились поведенческие показатели в отношении контроля уровня холестерина в крови ($\chi^2=4,54, p=0,033$), нежели у участников группы контроля.

Данное пилотное исследование частично подтвердило положительные результаты программы SBCHDP в отношении повышения уровня осведомленности и знаний о ИБС среди работающего населения. Из-за небольшого объема выборки и периода наблюдения полученных данных недостаточно для выявления существенных различий между группами. В будущем потребуется проведение полномасштабного динамического исследования для подтверждения эффективности программы SBCHDP.

ВЛИЯНИЕ ПОРОКА КЛАПАНА СЕРДЦА НА ТЕРАПИЮ ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ RAMSES

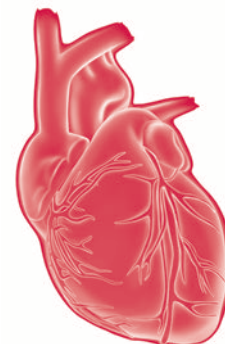
Определение неклапанной фибрилляции предсердий (НКФП) до сих пор вызывает споры у исследователей. Авторы стремились оценить влияние порока клапана сердца на стратегии профилактики инсульта у пациентов с НКФП. RAMSES – многоцентровое статическое исследование, которое проводилось в группе пациентов с НКФП (идентификатор ClinicalTrials.gov NCT02344901). Исследуемая популяция была разделена на пациентов с выраженным клапанным пороком (ВКП) и невыраженным клапанным пороком (НВКП), при наличии или отсутствии хотя бы одного клапанного порока средней степени тяжести. Пациенты с механическим протезом клапана и митральным стенозом были исключены. Сравнивали исходные характеристики и пероральную антикоагулянтную (ПАК) терапию. Среди 5987 пациентов с НКФП 3929 (66%) пациентов были с НВКП и 2058 (34%) – с ВКП. Наиболее распространенным пороком сердца являлась митральная регургитация (58,1%), за ней следовали аортальная регургитация (24,1%) и аортальный стеноз (17,8%). У пациентов с ВКП наблюдались более высокие уровни $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ [3,0 (2,0; 4,0) по сравнению с 4,0 (2,0; 5,0), $p < 0,001$] и HAS-BLED [2,0 (1,0; 2,0) по сравнению с 2,0 (1,0; 2,0), $p = 0,004$] по сравнению с пациентами с НВКП. В целом, 2763 (71,2%) пациента с НВКП и 1515 (73,8%) пациентов с ВКП получали ПАК терапию ($p = 0,035$). При отдельном анализе пациентов с ВКП, средние показатели $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ и HAS-BLED были выше у пациентов с митральной регургитацией по сравнению с пациентами с аортальной регургитацией и аортальным стенозом [4,0 (3,0; 5,0), 3,0 (2,0; 4,0), 3,0 (2,0; 4,0), $p < 0,001$ и 2,0 (1,0; 3,0), 1,0 (1,0; 2,0), 1,0 (0,0; 2,0), $p < 0,001$ соответственно]. Среди пациентов с ВКП ПАК терапию получали 65,7% пациентов с митральной регургитацией, 82,6% пациентов с аортальной регургитацией и 88,0% пациентов с аортальным стенозом. У одного из трех пациентов с НКФП встречался как минимум один умеренно выраженный порок клапана сердца с преобладанием митральной регургитации. Пациенты с ВКП были подвержены более высокому риску развития инсульта и кровотечения по сравнению с пациентами с НВКП. Несмотря на то что пациентам с митральной регургитацией следует назначать более агрессивную антикоагулянтную терапию из-за более высокого риска инсульта, они не получают достаточного лечения по сравнению с пациентами с аортальным пороком сердца.

Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, неклапанная фибрилляция предсердий, терапия оральными антикоагулянтами, порок клапана сердца

Источник: Başaran Ö., Dogan V., Beton O. et al. J Thromb Thrombolysis. 2017; 43 (2): 157–5. doi: 10.1007/s11239-016-1445-1.

PMID: 27848065



Прогностическая ценность позднего накопления гадолиниевого контраста при неишемической кардиомиопатии

Газтанага Х.¹,
Паручури В.¹, Элиас Э.²,
Уилнер Дж.², Ислам Ш.¹,
Савит С.³,
Вилес-Гонзалес Х.⁴,
Санз Х.², Гарсия М.Х.⁵

¹ Медицинский факультет клиники Университета Уинтроп, Минеола, Нью-Йорк, США
² Медицинский факультет медицинской школы Маунт-Синай, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США
³ Медицинский факультет клиники Medical City, Пасиг, Филиппины
⁴ Клиника Университета Майами, Майами, Флорида, США
⁵ Медицинский факультет Центра сердечно-сосудистой медицины Монтефиоре-Эйнштейна, Колледж медицины им. Альберта Эйнштейна, Бронкс, Нью-Йорк, США

Цель данного исследования – оценка прогностической ценности позднего накопления контрастного вещества, содержащего гадолиний, при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца у пациентов с неишемической кардиомиопатией. У пациентов с данной патологией повышен риск сердечно-сосудистых событий и смерти. Позднее накопление контрастного вещества, содержащего гадолиний (ПНГ), при проведении МРТ сердца может быть связано с плохим прогнозом, но значимость этого фактора в данное время изучается. Ретроспективно оценивали 105 последовательно набранных пациентов с неишемической кардиомиопатией и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\leq 40\%$, направленных на МРТ сердца. В данной когорте пациентов оценивали ПНГ, а также функциональные параметры левого и правого желудочков. За пациентами вели наблюдение; в качестве конечных составных точек исследования выбирали госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности, установку имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора или смерть по любой причине. ПНГ в исследуемой когорте найдено у 71 (68%) пациента. Обе группы пациентов были сходны в отношении возраста, ФВ ЛЖ и конечного диастолического объема ЛЖ. Среди ПНГ+-пациентов было больше мужчин, и объем правого желудочка у них был больше. При средней продолжительности периода наблюдения, составившего 806 ± 582 дня, первичной конечной точки исследования достигли 26 пациентов (23 в группе ПНГ+). Бессобытийная выживаемость у пациентов из группы ПНГ+ была статистически значимо ниже. С учетом поправок на стандартные факторы риска (возраст, пол, ФВ ЛЖ) у пациентов с ПНГ был повышен риск наступления первичной конечной точки исследования (отношение рисков 4,47, 95% доверительный интервал 1,27–15,74, $p=0,02$). ПНГ у пациентов с неишемической кардиомиопатией со значительной вероятностью предсказывает наступление неблагоприятных событий. Таким образом, это может иметь важное значение при стратификации риска и ведении пациентов.

Prognostic value of late gadolinium enhancement in nonischemic cardiomyopathy

Gaztanaga J.¹, Paruchuri V.¹,
Elias E.², Wilner J.², Islam S.¹,
Sawit S.³, Viles-Gonzalez J.⁴,
Sanz J.², Garcia M.J.⁵

¹ Department of Medicine, Winthrop University Hospital, Mineola, New York
² Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York
³ Department of Medicine, The Medical City, Pasig City, Philippines
⁴ Department of Medicine, University of Miami Hospital, Miami, Florida
⁵ Department of Medicine, Montefiore-Einstein Center for Heart and Vascular Care, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York

The purpose of this study was to determine the prognostic value of late gadolinium enhancement seen on cardiac magnetic resonance (CMR) imaging in patients with nonischemic cardiomyopathy (NICMP). Patients with NICMP are at increased risk for cardiovascular events and death. The presence of late gadolinium enhancement (LGE) in CMR may be associated with a poor prognosis, but its significance is still under investigation. We retrospectively studied 105 consecutive patients with NICMP and left ventricular ejection fraction (LV EF) $\leq 40\%$ referred for CMR. The cohort was analyzed for the presence of LGE and left and right ventricular functional parameters. Patients were followed for the composite end point of hospitalization for congestive heart failure, appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy, or all-cause mortality. LGE was observed in 71 (68%) of the cohort. Both groups were similar in age, LV EF and LV end-diastolic volume. The LGE patients were more often men and had larger right ventricular volumes. At a mean follow-up of 806 ± 582 days, there were 26 patients (23 in the LGE group) who reached the primary end point. Event-free survival was significantly worse for the LGE patients. After adjusting for traditional risk factors (age, gender, LVEF), patients with LGE had an increased risk of experiencing the primary end point (hazard ratio 4.47, 95% CI 1.27 to 15.74, $p=0.02$). The presence of LGE in patients with NICMP strongly predicts the occurrence of adverse events. In conclusion, this may be important in risk stratification and management.

Am J Cardiol. 2016; 118 (7): 1063–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.06.059

Цель данного исследования – определить, является ли позднее накопление гадолиниевого контраста (ПНГ) независимым прогностическим фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: смерти, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), – у пациентов с неишемической кардиомиопатией и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн: ретроспективное исследование всех пациентов, которых последовательно направляли в медицинский центр Маунт-Синай в Нью-Йорке для обследования по поводу неишемической кардиомиопатии посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с февраля 2005 г. по май 2011 г.

Критерии включения: неишемическая кардиомиопатия с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$.

Критерии исключения: значимая ишемическая болезнь сердца (стеноз более одного эпикардального сосуда, превышающий 70% диаметра просвета сосуда, поражение ствола левой коронарной артерии $>50\%$) или проксимального отдела передней нисходящей артерии, коронарная реваскуляризация в прошлом, инфаркт миокарда, положительные результаты нагрузочной пробы, врожденный порок сердца, умеренная/тяжелая или более выраженная клапанная регургитация, инфильтративная (вследствие амилоидоза или гемохроматоза) или гипертрофическая кардиомиопатия [1].

В данной когорте пациентов оценивали наличие или отсутствие ПНГ, объем его участка и характер распределения, а также стандартные параметры функции левого и правого желудочков. После этого пациента наблюдали до наступления первичной составной конечной точки: смерть, имплантация электрокардиостимулятора для купирования тахикардии или дефибриллятора при желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков, госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН). Если у пациента было отмечено несколько кардиоваскулярных событий, учитывали только первое из них. Информацию о смерти получали из Индекса скончавшихся Национальной службы социального страхования, данные о госпитализации по поводу ХСН и установке ИКД – из больничной документации и амбулаторных карт пациентов. Исследование было одобрено экспертным советом клиники.

Всем пациентам выполняли МРТ сердца либо на томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (Magnetom Sonata; Siemens Medical Solutions, Эрланген, Германия), либо на томографе с напряженностью поля 3,0 Тл (Achieva; Philips, Амстердам, Нидерланды). При сканировании использовали поверхностную радиочастотную катушку и синхронизацию с электрокардиограммой (ЭКГ). Изображения получали в момент задержки дыхания в конце выдоха. После стандартных сканов для локализации проекций сердца были получены изображения

сердца по короткой оси в режиме кино, которые включали оба желудочка от основания до верхушки; при этом использовалась стандартная SSFP-последовательность – последовательность устойчивого состояния со свободной прецессией [1,5 Тл (3,0 Тл), время повторения (TR) – 3,2 мс (3,5 мс), время появления эхосигнала (TE) – 1,6 мс (1,7 мс), угол α – от 60° до 90° (45°), толщина среза – 6 мм (8 мм), зазор между срезами – 4 мм (2 мм), диапазон частот – 930 Гц/пиксель (1953 Гц/пиксель), временное разрешение – 30–50 мс] с ретроспективной синхронизацией. После этого пациентам внутривенно вводили контрастное вещество – в среднем 0,2 ммоль/кг гадопентетата димеглюмина (Magnevist; Berlex, Нью-Джерси, США), а затем 20 мл физиологического раствора. Через 5–10 мин были получены прилегающие изображения сердца в проекции по короткой оси, которые соответствовали киноизображениям, – с использованием последовательности инверсия-восстановление градиент-эхо [1,5 Тл (3,0 Тл), TR – 8,4 мс (5,4 мс), TE – 4,2 мс (2,7 мс), угол α – 25° (15°), толщина среза – 6 мм (8 мм), зазор между срезами – 4 мм (2 мм), диапазон частот – 130 Гц/пиксель (306 Гц/пиксель), временное разрешение – 200–250 мс] либо, при аритмии или неспособности задерживать дыхание, однократной последовательности инверсия-восстановление устойчивого состояния со свободной прецессией, полученной при свободном дыхании (TR – 2,5 мс, TE – 1,1 мс, угол α – 50°, толщина среза – 6 мм, диапазон частот – 1180 Гц/пиксель, временное разрешение – 270 мс).

Функции желудочков и состояние миокарда анализировали на коммерчески доступных рабочих станциях (Philips Workspace, Амстердам, Нидерланды, и Argus, Эрланген, Германия), снабженных программным обеспечением для полуавтоматического волюметрического анализа. Объемы желудочков, фракцию выброса и массу миокарда ЛЖ оценивали по срезам по короткой оси, после определения границ эпикарда и эндокарда вручную, при этом сосочковые мышцы не включали в границы миокарда. Чтобы исключить артефакты, ПНГ засчитывали только в том случае, если накопление контраста было видно в 2 ортогональных проекциях. Распределение ПНГ характеризовалось как субэпикардальное, субэндокардальное, очаговое внутримиекардальное, линейное в средней части стенки, в точках фиксации правого желудочка и диффузное (сочетание ≥ 2 типов распределения) (рис. 1). Количество накопленного контраста выражали как долю фиброза общей массы миокарда (% ПНГ) и анализировали с помощью специализированного программного пакета (VPT; Siemens Medical Solutions). Границы эндо- и эпикарда во всех срезах по короткой оси вручную определяли операторы с уровнем квалификации 3 Общества МРТ сердца, которые не были осведомлены о клинических характеристиках пациентов и исходах заболевания. По возможности больших размеров зону интереса наносили на область миокарда, не затронутую инфарктом [2]. Любой участок ПНГ, размеры которого превышали 2SD от зоны, не затронутой инфарктом миокарда, включали в анализ как патологию. Для того чтобы исключить яркий сигнал от соседних вокселей, содержащих жиромышечную ткань, использовали технику подавления жира.

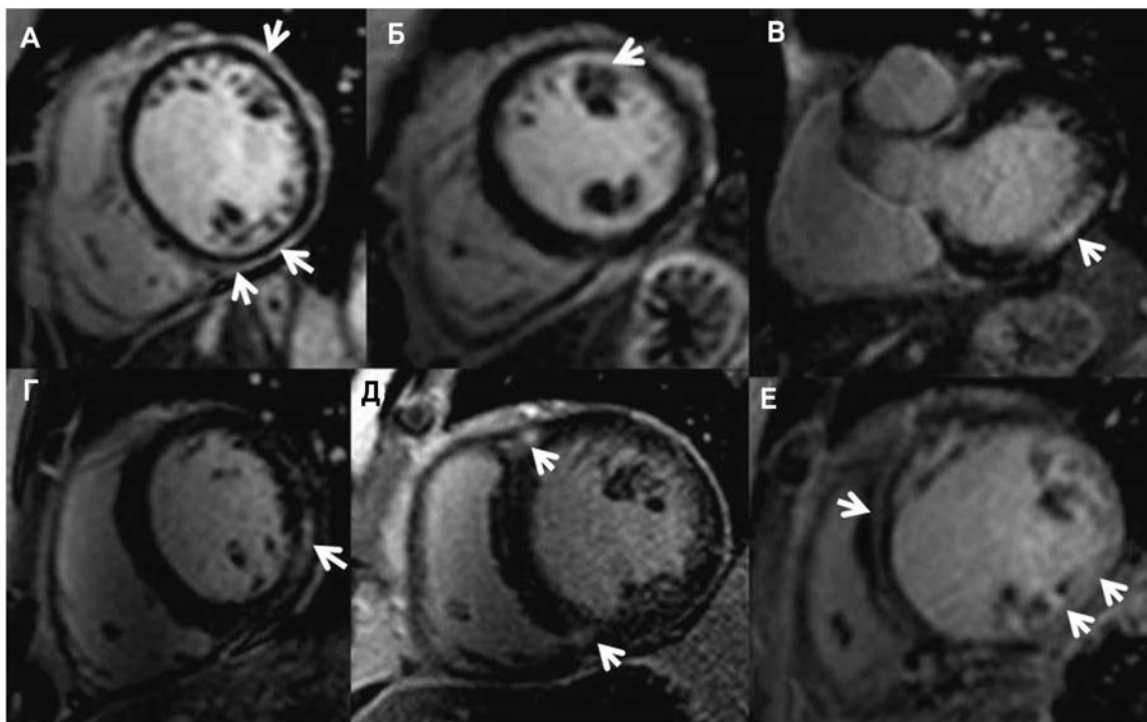


Рис. 1. Показано (стрелками) субэпикардальное накопление контраста в переднем, переднебоковом и нижнем сегментах стенки сердца (А); Б – показано (стрелкой) субэндокардальное накопление контраста в переднебоковой стенке; В – показано (стрелкой) очаговое накопление контраста в средней части стенки нижнебокового сегмента стенки сердца; Г – показано (стрелкой) линейное накопление контраста в средней части стенки бокового и нижнебокового сегментов стенки сердца; Д – показано (стрелками) накопление в точках фиксации правого желудочка; Е – показано (стрелками) диффузное накопление контраста, включающее линейное накопление контраста в средней части перегородки/передней части перегородки/нижней части перегородки и субэндокардальное накопление контраста в нижнебоковой стенке

вую ткань или кровь, коррекцию зон интереса проводили вручную.

Непрерывные величины выражаются как среднее (SD), а дискретные данные как доли. Исходные характеристики 2 групп (пациенты с ПНГ и без него) сравнивали с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок в случае непрерывных переменных с нормальным распределением. Для переменных, которые не демонстрировали нормального распределения, использовали критерий суммы рангов Вилкоксона. Для дискретных переменных использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Оценки выживаемости и кумулятивные частоты событий сравнивали с помощью метода Каплана–Майера с использованием времени до первого события в качестве составной конечной точки. Для сравнения кривых выживаемости Каплана–Майера использовали логранговый критерий. Отношения рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) рассчитывали с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Была разработана многопараметрическая модель с использованием всех ковариат, про которые было известно, что они влияют на конечные точки. При совпадениях во времени отказов использовали метод Бреслоу. Допущение о пропорциональности проверяли, используя в модели все зависящие от времени переменные, чтобы убедиться, что данное допущение справедливо [3]. Для оценки показателя % ПНГ в прогнозировании исходов был проведен ROC-анализ зависимости от времени.

Для проведения ROC-анализа использовали программный пакет «R survival ROC».

Все расчеты проводили с использованием программного обеспечения SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina) для Windows и R 3.0.1; результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выборка участников исследования составляла 105 пациентов, за ними проводилось наблюдение в среднем в течение 806 ± 582 дня. 71 пациент был расценен как ПНГ+. В табл. 1 приведены основные клинические и демографические характеристики для обеих групп. Среди ПНГ+ пациентов было больше мужчин, у них в целом был больше объем правого желудочка (ПЖ). ФВ ПЖ также была ниже в этой группе, хотя это различие не достигало статистической значимости ($p=0,08$). Группы были сходными по возрасту, исходным факторам риска, проводимой терапии и функциональным параметрам ЛЖ. Во многих случаях диагноз пациентам ставили во время проведения МРТ сердца, и медикаментозная терапия по поводу ХСН в момент МРТ не была оптимальной.

Характер распределения ПНГ, в порядке уменьшения частоты, был следующим: диффузное – 33 (44%), в точках фиксации ПЖ – 18 (25%), линейное в средней части стенки миокарда – 11 (15%), субэпикардальное – 5 (7%), очаговое внутримиекардальное – 4 (6%) и субэндокар-

диальное – 2 (35). У пациентов с диффузным характером распределения было наиболее высокое среднее значение ПНГ % – 13,1±13,3%, в то время как при распределении в точках фиксации ПЖ – наиболее низкое – 3,6±3,0%.

Составная конечная точка исследования была достигнута у 26 пациентов, 23 из них относились к группе ПНГ+; таким образом, частота событий составила 32% в группе ПНГ+ и 9% в группе ПНГ– (табл. 2). Частота событий в год для составной конечной точки составила 14,3%. В совокупности в обеих группах отмечено 9 смертей, 14 случаев установки ИКД и 14 госпитализаций по поводу ХСН. В группе ПНГ+ в связи с ХСН было госпитализировано 14 пациентов (9 из них – более одного раза), 12 пациентам был установлен ИКД, констатирована смерть 8 пациентов. У 8 пациентов отмечено >2 событий, составлявших конечную точку. В группе ПНГ отмечено только 3 события: 1 смерть и 2 случая установки ИКД (см. табл. 2). При однофакторном анализе группы ПНГ+ ФВ ЛЖ и ПЖ, конечные диастолический и систолический объемы ЛЖ, конечные диастолический и систолический объемы ПЖ были прогностическими факторами неблагоприятных событий. При многофакторном анализе с участием этих переменных наличие ПНГ оставалось независимым фактором риска и наиболее сильным прогностическим фактором неблагоприятного события (ОР 4,47, 95% ДИ 1,27–15,74, $p=0,02$) после коррекции на возраст, пол, ФВ ЛЖ и ПЖ, конечные систолические объемы ЛЖ и ПЖ. Возраст (ОР за год 1,03,

95% ДИ 1,001–1,07, $p=0,045$) и больший конечный систолический объем ЛЖ (ОР на мл 1,01, 95% ДИ 1,001–1,012, $p=0,016$) также были независимыми прогностическими факторами событий, хотя и более слабыми (табл. 3). Результаты анализа выживаемости по методу Каплана–Майера демонстрируют кумулятивные частоты событий, и статистически значимое различие кривых выживаемости между группами ($p=0,0137$) (рис. 2).

При оценке случаев установки ИКД всего после МРТ сердца она была проведена 41 пациенту: 33 (80%) пациентам в группе ПНГ+ и 8 (20%) пациентам в группе ПНГ–.

ОЦЕНКИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПО МЕТОДУ КАПЛАНА–МАЙЕРА

С количеством пациентов в группе риска

Было 12 (36%) ПНГ+-пациентов, которым устанавливали ИКД, и 2 (25%) в ПНГ – ; эти различия в анализе выживаемости по методу Каплана–Майера не достигали статистической значимости.

В табл. 4 приведены варианты распределения ПНГ для каждого пациента, у которого наблюдались составная конечная и каждая индивидуальная конечная точки. Диффузный вариант распределения, сочетающий несколько типов распределения ПНР, и накопление в точках фиксации ПЖ наблюдались у пациентов, которые удовлетворяли критерию составной конечной точки исследования, так же как каждой индивидуальной конечной точке.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов исследуемых групп

Переменная	Группа пациентов		p^*
	ПНГ+ (n=71)	ПНГ- (n=34)	
Возраст, лет	49±15	53±13	0,113
Мужчины	45 (63%)	14 (41%)	0,038
Артериальная гипертензия	27 (40%)	13 (42%)	1,00
Сахарный диабет	13 (19%)	8 (26%)	0,597
Курящие	7 (10%)	4 (14%)	0,726
β-блокаторы	46 (68%)	22 (79%)	0,332
Ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина	50 (74%)	24 (86%)	0,286
Диуретики	38 (56%)	12 (43%)	0,269
Размеры сердца по МРТ и функциональные показатели (стандартное отклонение)			
Фракция выброса ЛЖ	25±9	26±9	0,451
Фракция выброса ПЖ	38±14	44±15	0,079
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	298±106	271±104	0,187
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	227±99	204±95	0,202
Конечный диастолический объем ПЖ, мл	200±81	161±67	0,012
Конечный систолический объем ПЖ, мл	131±75	95±58	0,009

Примечание. Статистически значимые показатели выделены жирным шрифтом. * – значения p определены с помощью критерия суммы рангов Вилкоксона для непрерывных переменных и с помощью точного критерия Фишера для дискретных переменных; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

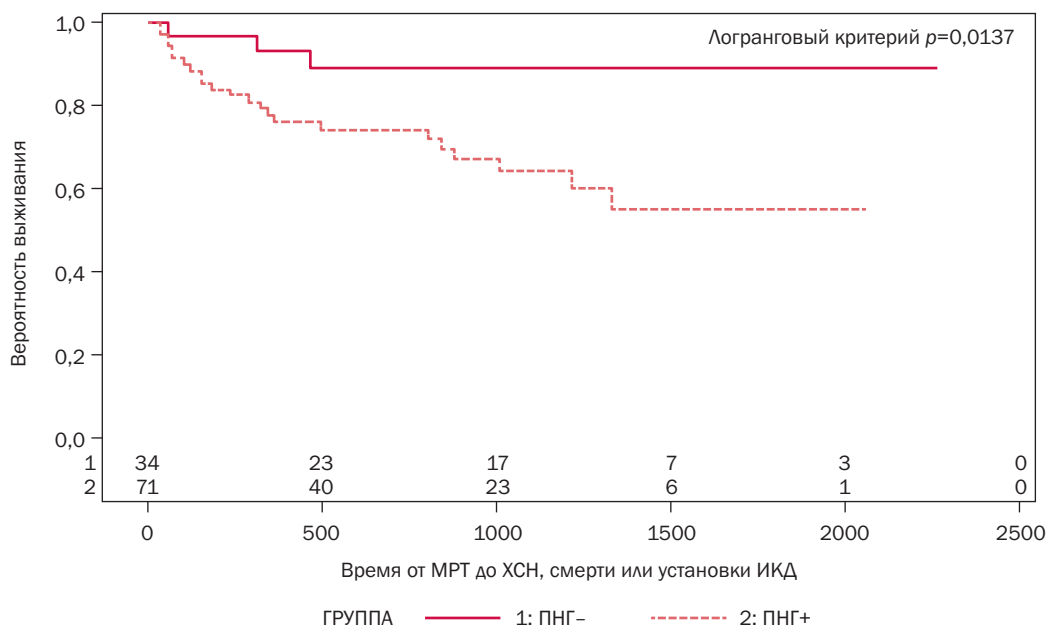
Таблица 2. Распределение различных конечных точек между исследуемыми группами

Конечные точки	Группа пациентов	
	ПНГ+ (n=71)	ПНГ- (n=34)
Составной исход	23 (32%)	3 (9%)
Госпитализация по поводу ХСН	14 (19%)	0 (0%)
Установка ИКД	12 (17%)	2 (6%)
Смерть	8 (11%)	1 (3%)

Таблица 3. Оценки согласно пропорциональным моделям отношения рисков Кокса

Переменная	Нескорректированные модели			Скорректированная модель		
	β (стандартная ошибка)	ОР (95% ДИ)	p^*	β (стандартная ошибка)	ОР (95% ДИ)	p^\dagger
Группа (+ по позднему накоплению контраста)	1,4 (0,61)	4,05 (1,2, 13,5)	0,023	1,5 (0,64)	4,47 (1,27, 15,74)	0,02
Возраст, лет	0,003 (0,014)	1,003 (0,97, 1,03)	0,854	0,03 (0,02)	1,03 (1,001, 1,07)	0,045
Мужчины	0,58 (0,44)	1,78 (0,75, 4,23)	0,194	0,20 (0,47)	1,22 (0,48, 3,07)	0,674
Фракция выброса ЛЖ	-0,08 (0,03)	0,92 (0,88, 0,97)	0,002	- 0,05 (0,05)	0,95 (0,87, 1,04)	0,292
Фракция выброса ПЖ	-0,03 (0,01)	0,97 (0,94, 0,99)	0,013	0,002 (0,03)	1,002 (0,94, 1,06)	0,950
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	0,006 (0,001)	1,007 (1,004, 1,009)	<0,0001			
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	0,007 (0,002)	1,007 (1,004, 1,01)	<0,0001	0,006 (0,003)	1,01 (1,001, 1,012)	0,016
Конечный диастолический объем ПЖ, мл	0,005 (0,002)	1,005 (0,002, 1,009)	0,004			
Конечный систолический объем ПЖ, мл	0,006 (0,002)	1,006 (1,003, 1,01)	0,001	- 0,001 (0,003)	0,999 (0,992, 1,006)	0,757

Примечание. Статистически значимые показатели выделены жирным шрифтом. * – значения p взяты из однофакторных моделей регрессии Кокса; † – значения p взяты из многофакторной модели регрессии Кокса.



	Количество участников, цензурированных по событию		
ПНГ-	34	3	31
ПНГ+	71	23	48

Рис. 2. Кривая бессобытийной выживаемости Каплана–Майера для частоты составной конечной точки

У 71 ПНГ+-пациента, кроме двоих, можно было количественно оценить тяжесть ПНГ. Средний % ПНГ в этой группе составлял $8,7 \pm 10,3\%$. Средний % ПНГ у пациентов, удовлетворявших критерию составной конечной точки, составил $7,7 \pm 8,8\%$ по сравнению с $9,2 \pm 11,0\%$ для тех, кто этому критерию не удовлетворял ($p=0,576$). ROC-анализ зависимости от времени показал низкую прогностическую способность % ПНГ в отношении исхода (площадь под кривой = 0,54).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании наличие ПНГ было мощным прогностическим фактором в отношении составной конечной точки исследования (госпитализация по поводу ХСН, установка ИКД и смерть по любой причине) у пациентов с неишемической кардиомиопатией и низкой ФВ ЛЖ. В многофакторном анализе наличие ПНГ давало ОР, равное 4,47, для частоты составного исхода, с учетом поправок на возраст, пол, ФВ ЛЖ и ПЖ, а также конеч-

Таблица 4. Тип распределения позднего накопления гадолиния у пациентов, у которых отмечено наступление составной конечной точки и индивидуальных конечных точек

Конечная точка	Число событий	Субэпикардиальный	Субэндокардиальный	Очаговый	Линейный в средней части стенки	В точках фиксации ПЖ	Диффузный
Составная конечная точка	23	2 (9%)	1 (4%)	2 (9%)	3 (13%)	6 (26%)	9 (39%)
Госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности	14	1 (7%)	0 (0%)	2 (14%)	1 (7%)	5 (36%)	5 (36%)
Установка ИКД	12	2 (17%)	1 (8%)	0 (0%)	2 (17%)	4 (33%)	3 (25%)
Смерть	8	1 (13%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (13%)	2 (25%)	3 (38%)

ные систолические объемы ПЖ и ЛЖ. Это согласуется с ранее опубликованными данными, которые продемонстрировали высокое ОР, связанное с ПНГ при МРТ сердца [4–6]. В дополнение к ПНГ значимыми независимыми прогностическими факторами неблагоприятных исходов в многофакторных моделях были возраст и конечный систолический объем ЛЖ, хотя в гораздо меньшей степени. Кроме того, это же было показано Lehrke и соавт. [4]; в этой работе размер ЛЖ был независимым прогностическим фактором неблагоприятных исходов в многофакторном анализе ($OR=1,09$).

В однофакторном анализе размер и функция ПЖ оказались предикторами для составной конечной точки. Фракция выброса ПЖ имела ОР, равное 0,97 ($p=0,013$), а конечный систолический объем ПЖ – ОР, равное 1,006 ($p=0,001$). Однако при многофакторном анализе функциональные параметры ПЖ переставали быть значимыми независимыми предикторами составной конечной точки. Наши данные сходны с результатами исследования Gulati и соавт. [7], где фракция выброса ПЖ ($OR = 0,95$; $p<0,001$) была предиктором смерти по любой причине и трансплантации сердца в однофакторном анализе, но не статистически значимым независимым прогностическим фактором. Однако в этом исследовании, когда систолическая дисфункция ПЖ была определена как $FV<45\%$, она оставалась значимым независимым прогностическим фактором смерти по любой причине и трансплантации сердца. FV ПЖ может не быть значимым независимым предиктором первичного исхода в нашем исследовании, поскольку ее эффект, значимый в однофакторном анализе, был невелик.

В нашем исследовании в однофакторном анализе FV ЛЖ была прогностическим фактором первичного исхода с ОР, равным 0,92 ($p=0,002$); однако после введения поправок на все переменные этот показатель уже не был независимым предиктором исхода. Это, вероятно, обусловлено предварительным отбором пациентов с FV ЛЖ $<40\%$ в нашем исследовании.

В нашей когорте пациентов в 68% случаев при МРТ сердца наблюдалось ПНГ. Это несколько более высокий показатель, чем полученные в других исследованиях, где до 51% пациентов с неишемической кардиомиопатией имели ПНГ [8]. Это небольшое различие может быть обусловлено тем, что среднее значение FV ЛЖ в нашем исследовании было ниже (25%) по сравнению с другими

исследованиями, в которых она превышала 30% [4, 6, 9]. Другой возможной причиной, по которой ПНГ чаще наблюдалось в нашем исследовании, может быть то, что мы учитывали все типы распределения ПНГ, включая тип в точках фиксации ПЖ, в то время как в других исследованиях число типов распределения ограничивалось одним [4, 6, 9, 10]. Типы распределения ПНГ, отмеченные нами в группе ПНГ+, включали субэпикардиальное, субэндокардиальное, очаговое внутримиекардиальное, линейное в средней части стенки, в точках фиксации ПЖ и диффузное позднее контрастирование. Эти типы распределения ПНГ совпадали с теми, что наблюдались у пациентов с неишемической кардиомиопатией в предшествующих исследованиях [11].

Единственным типом распределения ПНГ, который, как было показано ранее, сам по себе специфичен в отношении неблагоприятных событий, был фиброз средней части стенки [6, 9]; однако есть предположение о том, что с неблагоприятными событиями коррелируют субэпикардиальное и субэндокардиальное накопление контрастного вещества [10, 12]. Фиброз при МРТ сердца повышает риск осложнений и смерти независимо от характера распределения ПНГ. Это также показано в нашем исследовании, однако у пациентов с диффузным распределением ПНГ или с распределением в точках фиксации ПЖ отмечалось больше неблагоприятных событий, хотя это не было статистически значимым. Это противоречит результатам недавнего исследования Neilan и соавт. [12], где позднее накопление контрастного вещества в точках фиксации ПЖ предполагало возможную защиту от сердечно-сосудистых событий; однако в этом исследовании группа пациентов ПНГ+ и накоплением контраста в точках ПЖ была немногочисленной (20%).

В нашем исследовании не выявлена прямая зависимость между протяженностью ПНГ, количественно определяемой как процент участка позднего контрастирования от массы ЛЖ и увеличением частоты составной конечной точки, у нескольких пациентов с низким % ПНГ наблюдались события, составлявшие конечную точку. Эти результаты отличаются от данных, опубликованных Assomull и соавт. [9], где % ПНГ $>4,8\%$ был ассоциирован с большей частотой событий. Этот факт может быть обусловлен включением в наше исследование пациентов с типом ПНР в точках фиксации ПЖ, который, как правило,

не имеет большой протяженности по сравнению с оценкой фиброза средней части перегородки в вышеупомянутых исследованиях. Среднее значение % ПНГ у всех пациентов с типом позднего распределения контрастного вещества в точках фиксации ПЖ составило $3,6 \pm 3,0\%$, а для пациентов, у которых наблюдалось какое-либо событие, составлявшее конечную точку, среднее значение % ПНГ составило $2,4 \pm 1,3\%$. В группе пациентов с типом ПНГ в точках фиксации ПЖ, как уже упоминалось, отмечен самый низкий % ПНГ из всех типов распределения контрастного вещества, но она занимала 2-е место по числу событий после диффузного распределения, при котором наблюдалось наибольшее среднее значение % ПНГ. Для пациентов, у которых отмечалось одно из событий, составляющих конечную точку, с любым типом распределения, отличным от паттерна в точках фиксации ПЖ, среднее значение % ПНГ составило $9,2 \pm 9,5\%$. Это подкрепляет предположение о том, что данный тип

распределения контрастного вещества может иметь некоторое прогностическое значение, независимое от протяженности участка ПНГ.

Некоторые ограничения данной работы обусловлены дизайном ретроспективного исследования. Медикаментозная терапия была зарегистрирована в момент проведения МРТ сердца, что во многих случаях было и моментом постановки диагноза, вследствие чего схема терапии ХСН не была оптимальной для всех участников исследования. Другое ограничение исследования – невозможность стандартизации программирования ИКД в ретроспективном исследовании, что, возможно, сопряжено с определенной вариабельностью порога терапии.

ИНФОРМАЦИЯ О ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ КОНФЛИКТАХ ИНТЕРЕСОВ

Авторы не имеют никаких конфликтов интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Газтанага Хуан (Gatzanaga Juan) – доктор медицины, медицинский факультет клиники Университета Уинтроп, Минеола, Нью-Йорк, США

Паручури Вийяправеена (Paruchuri Vijayapraveena) – доктор медицины, медицинский факультет клиники Университета Уинтроп, Минеола, Нью-Йорк, США

Элиас Эллиот (Elias Elliott) – доктор медицины, медицинский факультет медицинской школы Маунт-Синай, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США

Уилнер Джонатан (Wilner Jonathan) – доктор медицины, медицинский факультет медицинской школы Маунт-Синай, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США

Ислам Шахидул (Islam Shahidul) – магистр общественного здравоохранения, медицинский факультет клиники Университета Уинтроп, Минеола, Нью-Йорк, США

Савит Симонетт (Sawit Simonette) – доктор медицины, медицинский факультет клиники Medical City, Пасиг, Филиппины

Вилес-Гонзалес Хуан (Viles-Gonzalez Juan) – доктор медицины, доктор философии, медицинский факультет Центра сердечно-сосудистой медицины Монтефиоре-Эйнштейна, Колледж медицины им. Альберта Эйнштейна, Бронкс, Нью-Йорк, США

Санз Хавьер (Sanz Javier) – доктор медицины, медицинский факультет медицинской школы Маунт-Синай, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США

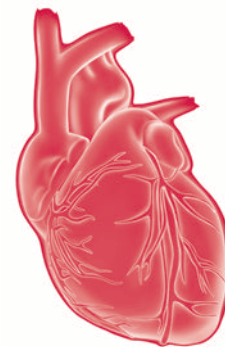
Гарсия Марио Х. (Garcia Mario J.) – доктор медицины, медицинский факультет Центра сердечно-сосудистой медицины Монтефиоре-Эйнштейна, Колледж медицины им. Альберта Эйнштейна, Бронкс, Нью-Йорк, США

E-mail: mariogar@montefiore.org

ЛИТЕРАТУРА

1. Felker G.M., Shaw L.K., O'Connor C.M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 39. P. 210–218.
2. Amado L.C., Gerber B.L., Gupta S.N., Rettmann D.W. et al. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44. P. 2383–2389.
3. Fisher L.D., Lin D.Y. Time-dependent covariates in the Cox proportional-hazards regression model // *Annu. Rev. Public Health.* 1999. Vol. 20. P. 145–157.
4. Lehrke S., Lossnitzer D., Schob M., Steen H. et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy // *Heart.* 2011. Vol. 97. P. 727–732.
5. Masci P.G., Barison A., Aquaro G.D., Pingitore A. et al. Myocardial delayed enhancement in paucisymptomatic nonischemic dilated cardiomyopathy // *Int. J. Cardiol.* 2012. Vol. 157. P. 43–47.
6. Gulati A., Jabbour A., Ismail T.F., Guha K. et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy // *JAMA.* 2013. Vol. 309. P. 896–908.
7. Gulati A., Ismail T.F., Jabbour A., Alpendurada F. et al. The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy // *Circulation.* 2013. Vol. 128. P. 1623–1633.

8. Iles L., Pfluger H., Lefkovits L., Butler M.J. et al. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 57. P. 821–828.
9. Assomull R.G., Prasad S.K., Lyne J., Smith G. et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 48. P. 1977–1985.
10. Wu K.C., Weiss R.G., Thiemann D.R., Kitagawa K. et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 51. P. 2414–2421.
11. McCrohon J.A., Moon J.C., Prasad S.K., McKenna W.J. et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 54–59.
12. Neilan T.G., Coelho-Filho O.R., Danik S.B., Shah R.V. et al. CMR quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy // JACC Cardiovasc. Imaging. 2013. Vol. 6. P. 944–954.



Значение изменений ширины комплекса *QRS* как предиктора ответа на кардиоресинхронизирующую терапию: метаанализ

Корантопулос П.¹,
Чжан Ж.², Ли Г.²,
Фрагакис Н.³,
Лью Т.²

¹ Первое кардиологическое отделение, медицинский колледж Университета Иоаннины, Иоаннина, Греция

² Главная лаборатория ионно-молекулярных аспектов сердечно-сосудистых заболеваний г. Тяньцзинь, отделение кардиологии, кардиологический институт г. Тяньцзинь, 2-я клиника Медицинского университета г. Тяньцзинь, Народная Республика Китай

³ Третье кардиологическое отделение клиники Гиппократата, медицинский колледж Университета Аристотеля, Салоники, Греция

Имеющиеся данные о роли изменений длительности комплекса *QRS* в ответ на кардиоресинхронизирующую терапию (КРТ) противоречивы. Выполнен метаанализ результатов наблюдательных исследований для оценки влияния изменения комплекса *QRS* после имплантации устройства для КРТ на клинический и/или эхокардиографический ответ. Статьи по данной тематике выбирали в базах PubMed и EMBASE, опубликованных до января 2016 г. Для детальной оценки было взято 27 исследований, из них 12, с общей популяцией участников 1545 человек, соответствовали критериям отбора. Согласно результатам анализа, сужение комплекса *QRS* являлось положительным предиктором ответа на КРТ (MD= -19,24 мс, 95% ДИ – от -24,00 до -14,48 мс, $p < 0,00001$). Данный эффект наблюдался в исследованиях как с клиническими (MD= -19,91 мс, 95% ДИ – от -27,20 до -12,62 мс, $p < 0,00001$), так и с эхокардиографическими критериями (MD= -19,51 мс, 95% ДИ – от -25,78 до -13,25 мс, $p < 0,00001$). Величина критерия гетерогенности свидетельствовала об умеренных различиях между отдельными исследованиями ($I^2=42\%$). По данным анализа подгрупп изменения длительности комплекса *QRS* были более выраженными в исследованиях с продолжительностью наблюдения ≤ 6 мес. Не выявлено существенных отличий между исследованиями, в которых длительность комплекса *QRS* после имплантации измерялась спустя определенный период времени, и исследованиями, в которых длительность комплекса *QRS* измеряли непосредственно после имплантации устройства для КРТ. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения сроков оценки комплекса *QRS*. В заключение следует отметить, что укорочение комплекса *QRS* после имплантации устройства для КРТ способствует благоприятному клиническому и эхокардиографическому ответу.

Meta-analysis of the usefulness of change in *QRS* width to predict response to cardiac resynchronization therapy

Korantzopoulos P.¹,
Zhang Zh.², Li G.²,
Fragakis N.³, Liu T.²

¹ First Department of Cardiology, University of Ioannina Medical School, Ioannina, Greece

² Tianjin Key Laboratory of Ionic-Molecular Function of Cardiovascular Disease, Department of Cardiology, Tianjin Institute of Cardiology, Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, People's Republic of China

³ Third Cardiology Department, Hippokrateion Hospital, Aristotle University Medical School, Thessaloniki, Greece

The existing data regarding the role of *QRS* duration (*QRSd*) change on cardiac resynchronization therapy (CRT) response show some inconsistent results. We conducted a meta-analysis of data obtained from observational studies to examine the impact of *QRS* change after CRT device implantation on the clinical and/or echocardiographic response. We searched the PubMed and EMBASE databases for relevant studies published before January 2016. Twenty-seven studies were retrieved for detailed evaluation of which 12 studies with a total population of 1545 patients met our eligibility criteria. The analysis demonstrated that *QRSd* narrowing was a positive predictor of response to CRT [mean difference (MD) -19.24 ms, 95% CI -24.00 to 14.48 ms, $p < 0.00001$]. This effect was consistent in the studies using clinical criteria (MD -19.91 ms, 95% CI -27.20 to 12.62 ms, $p < 0.00001$) and in those that used echocardiographic criteria (MD -19.51 ms, 95% CI -25.78 to 13.25 ms, $p < 0.00001$). The heterogeneity test showed moderate differences among the individual studies ($I^2=42\%$). Subgroup analysis showed that *QRSd* change was more pronounced in studies having a follow-up ≤ 6 months. We did not find significant differences in studies measuring postimplantation *QRSd* after a certain follow-up period compared with studies measuring *QRSd* immediately after CRT device implantation. Further studies should clarify the exact timing of *QRSd* assessments during follow-up. In conclusion, *QRSd* shortening after CRT device implantation is associated with a favorable clinical and echocardiographic response.

Am J Cardiol. 2016;118 (9): 1368-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.07.070.

Кардиоресинхронизирующая терапия (КРТ) – это хорошо изученный метод лечения пациентов с нарушением систолической функции левого желудочка и широким комплексом QRS, который позволяет добиться существенного положительного клинического эффекта, в частности улучшения качества жизни и общего состояния, а также снижения риска смерти [1, 2]. Тем не менее у существенной доли пациентов после КРТ не наблюдается клинического или эхокардиографического ответа [3]. Так же, как и другие исходные параметры, коррелирующие с благоприятным исходом, сужение комплекса QRS после имплантации устройства для КРТ может быть прогностическим фактором положительного ответа, поскольку исходное увеличение ширины комплекса QRS связано со степенью электрической и механической диссинхронии. Хотя в большинстве опубликованных исследований отмечалась положительная корреляция между сужением комплекса QRS и улучшением клинических исходов в данной популяции, в нескольких недавних исследованиях были получены противоречивые результаты [4]. Проведен метаанализ данных, полученных в обсервационных исследованиях, для изучения взаимосвязи изменений комплекса QRS после имплантации устройства для КРТ и зафиксированным клиническим или эхокардиографическим ответом. Авторы также планировали исследовать эту потенциальную взаимосвязь при помощи дополнительных анализов.

МЕТОДЫ

Проводить метаанализы обсервационных исследований особенно сложно из-за присущих данному методу предубеждений и различий в дизайнах исследований. Данный анализ был проведен в соответствии с положениями Повышения качества отчетов обсервационных исследований в эпидемиологии (STROBE) [5].

Мы рассматривали результаты проспективных и ретроспективных обсервационных исследований, при этом основная цель заключалась в определении возможности использования сужения комплекса QRS как предиктора клинического или эхокардиографического ответа у пациентов, проходящих имплантацию устройства для КРТ по поводу сердечной недостаточности (СН). Название и абстракты всех исследований оценивали в соответствии со следующими критериями включения: публикация на английском языке, люди как участники исследования, четкие критерии разделения на респондеров и нереспондеров КРТ, длительность комплекса QRS, а также сообщенные средние значения и SD изменений длительности комплекса QRS до и после КРТ.

2 эксперта (ZZ и TL) провели систематический независимый поиск в онлайн-базах данных PubMed и EMBASE с целью определения релевантных исследований, опубликованных до января 2016 г. Для поиска использовали следующие ключевые термины: длительность комплекса QRS, **или** ширина комплекса QRS, **или** изменения комплекса QRS, **или** сужение комплекса QRS, **или** укорочение комплекса QRS, **или** электрокардиограмма, **или** электро-

кардиографический **и** кардиальная ресинхронизирующая терапия, **или** бивентрикулярная электростимуляция. Кроме того, анализировали все ссылки на релевантные исследования и обзоры исследований по данному вопросу. Названия и абстракты, а также перечни литературных источников всех обнаруженных исследований вручную независимо проверяли 2 исследователя (ZZ и TL).

2 независимых исследователя (ZZ и TL) систематически собирали данные в специально подготовленные формы. Извлеченные для метаанализа элементы данных включали сведения по критериям включения, подробности о публикации, дизайне исследования, определении критериев ответа, длительности наблюдения и исходных характеристиках пациентов. Далее для метаанализа извлекали средние значения и SD изменений длительности комплекса QRS до и после КРТ в каждой группе. Расхождения разрешались на основании консенсуса с третьим экспертом (ПК). Для оценки качества включенных исследований использовали шкалу Ньюкасла – Оттавы.

Долговременные данные представлены в виде средних значений \pm стандартные отклонения (SD). Суммарная величина эффекта представлена в виде средней разности (MD) и 95% доверительного интервала (ДИ) для каждого исследования с использованием метода обратной дисперсии для модели со случайными эффектами. Статистическую гетерогенность оценивали при помощи критерия χ^2 с количественным определением при помощи критерия I^2 . Значение $I^2 > 50\%$ указывает на умеренную гетерогенность [6]. Был запланирован анализ подгрупп, выделенных на основании типа ответа (клинического или эхокардиографического). Кроме того, были проведены анализы подгрупп по времени измерения длительности комплекса QRS после имплантации для определения Δ QRS (сразу после имплантации КРТ или определенного периода наблюдения), длительности наблюдения (≤ 6 мес или > 6 мес) и когортного дизайна (проспективного или ретроспективного). Также выполнен анализ чувствительности с исключением исследований и оценкой постоянства общего эффекта. Систематическую ошибку, связанную с предпочтительной публикацией положительных результатов, оценивали при помощи воронкообразного графика. Двусторонние значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Статистический анализ проводили при помощи программного обеспечения Review Manager (RevMan, версия 5.3; Копенгаген, Скандинавский Кохрановский центр, Кохрановское сотрудничество, 2014).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Схема поиска данных и отбора исследований представлена на рис. 1. В метаанализ было включено 12 исследований с общим количеством 1545 пациентов (1088 были классифицированы как достигшие ответа и 457 – как не достигшие ответа) [7–18]. Характеристики и оценки по шкале Ньюкасла – Оттавы для каждого исследования представлены в табл. 1, определения ответа на КРТ – в табл. 2. Характеристики участников каждого исследования суммированы в табл. 3.

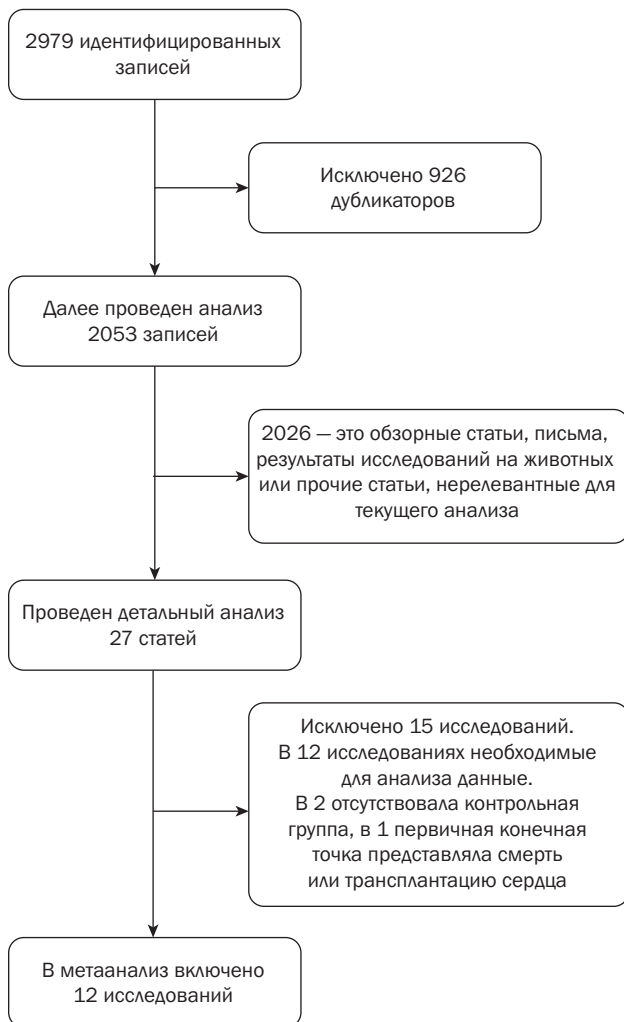


Рис. 1. Схема процесса отбора исследований

Из 12 исследований в 10 [9–18] у КРТ-респондеров наблюдалось статистически значимое сужение комплекса *QRS*, в то время как в двух оставшихся исследованиях [7, 8] не обнаружена корреляция между изменением длительности комплекса *QRS* и ответом на КРТ. По данным сводного анализа 12 исследований изменения длительности комплекса *QRS* стали положительным предиктором ответа на КРТ, т. е. сужение комплекса *QRS* коррелировало с ответом на КРТ (MD = -19,24 мс, 95% ДИ – от -24,00 до -14,48 мс, $p < 0,00001$; рис. 2). Данный эффект наблюдался как в исследованиях с клиническими [7–9, 11] (MD = -19,91 мс, 95% ДИ – от -27,20 до -12,62 мс, $p < 0,00001$; рис. 2), так и с эхокардиографическими критериями ответа (MD = -19,51 мс, 95% ДИ – от -25,78 до -13,25 мс, $p < 0,00001$; рис. 2). Величина критерия гетерогенности свидетельствовала об умеренных различиях между отдельными исследованиями ($I^2=42\%$).

Далее проводили анализ подгрупп (табл. 4), выделенных на основании времени оценки длительности комплекса *QRS* после имплантации, длительности наблюдения и когортного дизайна. Согласно полученным сведениям изменения комплекса *QRS* были более выраженными в исследованиях [8–12, 18] с периодом наблю-

дения ≤ 6 мес по сравнению с исследованиями [7, 13–17] с периодом наблюдения ≥ 6 мес, а также в исследованиях с проспективным дизайном [8, 10, 12, 13, 17, 18] по сравнению с исследованиями с ретроспективным дизайном [7, 9, 11, 13–16]. Значение критерия гетерогенности свидетельствовало о статистически значимых различиях между подгруппами (80,5 и 73,4% соответственно). Тем не менее не выявлено существенных отличий между исследованиями, в которых измерялась постимплантационная длительность комплекса *QRS* после определенного периода наблюдения [8, 9, 11, 13], и исследованиями, в которых длительность комплекса *QRS* измеряли непосредственно после имплантации устройства для КРТ [7, 10, 12, 14–18] (-19,37 по сравнению с -19,31 мс) без гетерогенности между отдельными исследованиями ($I^2=0\%$).

Кроме того, по данным анализа чувствительности, гетерогенность исследований уменьшалась после исключения исследования Lescq и соавт. [9], в котором длительность комплекса *QRS* в критериях включения составляла ≥ 150 мс ($I^2=33\%$), либо исследования Zhang и соавт. [18], в которое включали только пациентов с дилатационной кардиомиопатией ($I^2=31\%$), при этом общий эффект не менялся. В заключение следует отметить, что, согласно результатам оценки воронкообразного графика, может присутствовать систематическая ошибка, связанная с преимущественной публикацией положительных результатов (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе этого комплексного метаанализа обсервационных исследований было установлено, что сужение комплекса *QRS* при бивентрикулярной кардиостимуляции коррелирует с благоприятным клиническим или эхокардиографическим ответом у пациентов с СН. Тот факт, что даже очень раннее сужение длительности комплекса *QRS* свидетельствует о благоприятном прогнозе, позволяет предположить, что уменьшение электрической диссинхронии ведет к обратному электрическому и структурному ремоделированию. Таким образом, изменение длительности комплекса *QRS* может быть полезным инструментом для проведения и коррекции КРТ как во время, так и после имплантации устройства.

Ранее было продемонстрировано отсутствие благоприятного ответа у существенной доли пациентов с имплантированными устройствами для КРТ. Учитывая преобладание частоты клинического над эхокардиографическим ответом, можно сделать вывод о недооценке потенциального эффекта плацебо этого инновационного метода лечения. В представленном анализе было продемонстрировано, что сокращение длительности комплекса *QRS* является предиктором как клинического, так и эхокардиографического ответа.

Ранее было продемонстрировано, что немедленное сокращение комплекса *QRS* после имплантации устройства позволяет прогнозировать клинический и эхокардиографический ответ на КРТ, что согласуется с полученными нами результатами [12]. Таким образом, можно предполо-

Таблица 1. Характеристики 12 исследований, включенных в метаанализ

Первый автор, год	Страна	Когортный дизайн	Критерии включения			Пациенты (n)	Время измерения длительности комплекса QRS после имплантации с целью расчета ΔQRS	Наблюдение (мес)	Оценка NOS
			класс NYHA	фракция выброса, %	длительность комплекса QRS, мс				
Alonso, 1999	Франция	Ретроспективное	III или IV	<35	>120	26	Непосредственно после имплантации КРТ	7,5±4	8
Molhoek, 2004	Нидерланды	Проспективное	III или IV	<35	>120	61	Во время наблюдения	6	7
Lecoq, 2005	Франция	Ретроспективное	III или IV	<35	>150	138	Непосредственно после имплантации КРТ	6	8
Boriani, 2006	Италия	Проспективное	III или IV	<40	>120	20	Во время наблюдения	3	6
Lellouche, 2007	США	Ретроспективное	III или IV	≤35	>130	164	Во время наблюдения	6	8
Bonakdar, 2009	Иран	Проспективное	III или IV	≤35	≥120	82	Непосредственно после имплантации КРТ	6	8
Kamireddy, 2009	США	Проспективное	Н/п	Н/п	Н/п	113	Во время наблюдения	407±290 дней	8
Rickard, 2011	США	Ретроспективное	II–IV	<40	>120	218	Непосредственно после имплантации КРТ	11,6±9	7
Rickard, 2012	США	Ретроспективное	Н/п	<40	>120	507	Непосредственно после имплантации КРТ	13,5	8
Rickard, 2013	США	Ретроспективное	Н/п	<35	Н/п	112	Непосредственно после имплантации КРТ	9,9	8
Yang, 2014	Китай	Проспективное	II–IV	<35	>120	74	Непосредственно после имплантации КРТ	13	7
Zhang, 2015	Китай	Проспективное	III или IV	<35	>120	30	Непосредственно после имплантации КРТ	6	7

Примечание. Н/п – не применимо; NOS – Шкала Ньюкасла – Оттавы; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

Таблица 2. Определения ответа на кардиоресинхронизирующую терапию в 12 включенных исследованиях

Первый автор, год	Определение ответа
Alonso, 1999	Выживаемость с существенным улучшением клинических проявлений (уменьшение класса по крайней мере на единицу) и толерантности к физическим нагрузкам (увеличение пикового VO ₂ по крайней мере на 10% по сравнению с исходным уровнем) на протяжении по крайней мере 6 мес
Molhoek, 2004	Пациенты с улучшением по крайней мере на 1 класс NYHA через 6 мес после имплантации устройства КРТ
Lecoq, 2005	Пациенты через 6 мес классифицировались как респондеры КРТ, если они выжили, им не потребовалась повторная госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности, класс NYHA снизился на 1 балл и/или пиковое значение VO ₂ либо расстояние, проходимое за 6 мин, увеличилось на >10%
Boriani, 2006	Уменьшение КСОЛЖ на >15%
Lellouche, 2007	Без летального исхода вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, без госпитализации по поводу декомпенсации СН, снижение функционального класса NYHA на ≥1 балл
Bonakdar, 2009	Живой пациент без декомпенсации сердечной недостаточности и со снижением КСОЛЖ на ≥15%
Kamireddy, 2009	Относительное увеличение ФВЛЖ на ≥15% после КРТ
Rickard, 2011	Уменьшение КСОЛЖ на ≥10% по сравнению с исходным уровнем
Rickard, 2012	Отсутствие ухудшения функции ЛЖ (ухудшение функции ЛЖ определялось как абсолютное снижение фракции выброса на ≥5% по сравнению с исходным значением)
Rickard, 2013	Уменьшение КСОЛЖ на ≥15% по сравнению с исходным уровнем
Yang, 2014	Абсолютное улучшение ФВЛЖ на ≥10% по сравнению с исходным значением
Zhang, 2015	Пациенты с уменьшением КДДЛЖ на ≥5 мм через 6 мес после КРТ

Примечание. СН – сердечная недостаточность; ЛЖ – левый желудочек; КДДЛЖ – конечный диастолический диаметр левого желудочка; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КСОЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка.

Таблица 3. Характеристики пациентов из включенных в анализ исследований

Первый автор, год	Пациенты (n)	Средний возраст, лет	Мужской пол, n (%)	ИКМ n (%)	ФП n (%)	ФВЛЖ, %	КДЛЖ, мм	Исходная ширина комплекса QRS, мс	КРТ-К/Д	Препарат, n (%)		
										ИАПФ/БАР	β-блокатор	диуретик
Alonso, 1999	26	66±7	24 (92,3)	9 (34,6)	6 (23,1)	23±8	65±9	178±24	26/0	Н/п	Н/п	Н/п
Molhoek, 2004	61	64±11	47 (77)	28 (45,9)	Н/п	28±14	68±19	177±30	33/28	49 (80)	37 (61)	58 (95)
Lecoq, 2005	138	68±9	113 (81,9)	49 (35,3)	45 (32,4)	21±6	71±8	188±28	138/0	Н/п	Н/п	Н/п
Boriani, 2006	20	62±8	15 (75)	8 (40)	Н/п	Н/п	Н/п	157±30,2	Н/п	Н/п	Н/п	Н/п
Lello-uche, 2007	164	65±15	125 (76)	77 (47)	28 (17)	22,1±6,6	66±11	158±37	164/0	142 (87)	129 (79)	Н/п
Bonakdar, 2009	82	56±15	61 (74,4)	46 (56)	7 (8,5)	17,6±6	69±8	153±25	30/52	82 (100)	82 (100)	98 (80)
Kamireddy, 2009	113	69,3±11,3	79 (70)	82 (73)	Н/п	24,0±9,1	61,2±10,8	155,3±31,1	Н/п	73 (65)	85 (75)	Н/п
Rickard, 2011	218	64,5±11,8	Н/п	114 (52,3)	116 (53,2)	23,7±7,6	Н/п	165,6±26,4	15/203	169 (81,6)	159 (76,8)	169 (81,6)
Rickard, 2012	507	66,4±11,5	351 (69,2)	270 (53,3)	271 (53,5)	21,7±7,5	62±11	164,1±26,2	21/486	391 (77,9)	415 (82,7)	387 (77,1)
Rickard, 2013	112	69,3±11,2	79 (70,5)	62 (55,4)	79 (70,5)	22,5±7,7	Н/п	187,8±23,0	7/105	87 (77,7)	86 (76,8)	85 (75,9)
Yang, 2014	74	61±9	48 (65)	17 (23)	0 (0)	26±6	72±9	163±24	Н/п	54 (73)	69 (93)	65 (88)
Zhang, 2015	30	57,10±12,58	22 (73,3)	0 (0)	1 (3,33)	29,47±4,91	72,30±8,74	156±23	24/6	30 (100)	30 (100)	30 (100)

Примечание. ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ФП – фибрилляция предсердий; БАР – блокатор ангиотензиновых рецепторов; К/Д – кардиостимулятор/дефибриллятор; ИКМ – ишемическая кардиомиопатия.

Таблица 4. Анализы средней разности изменений комплекса QRS между пациентами с ответом и без ответа на кардиоресинхронизирующую терапию по подгруппам

Подгруппа	Исследование (n)	Гетерогенность		Метаанализ	
		I ²	p	MD, мс	95% ДИ
Типы ответа	Клинический ответ (4)	18%	0,30	-19,91	от -27,20 до -12,62
	Эхокардиографический ответ (8)	51%	0,04	-19,51	от -25,78 до -13,25
Время измерения длительности комплекса QRS после имплантации с целью расчета ΔQRS	Непосредственно после имплантации КРТ (8)	53%	0,04	-19,31	от -25,38 до -13,23
	Во время наблюдения (4)	24%	0,27	-19,37	от -27,94 до -10,81
Длительность наблюдения	≤6 мес (6)	39%	0,14	-24,12	от -31,42 до -16,83
	>6 мес (6)	0%	0,61	-14,25	от -18,68 до -9,82
Когортный дизайн	Проспективное (6)	0%	0,48	-24,35	от -30,43 до -18,26
	Ретроспективное (6)	41%	0,13	-15,55	от -21,18 до -9,92

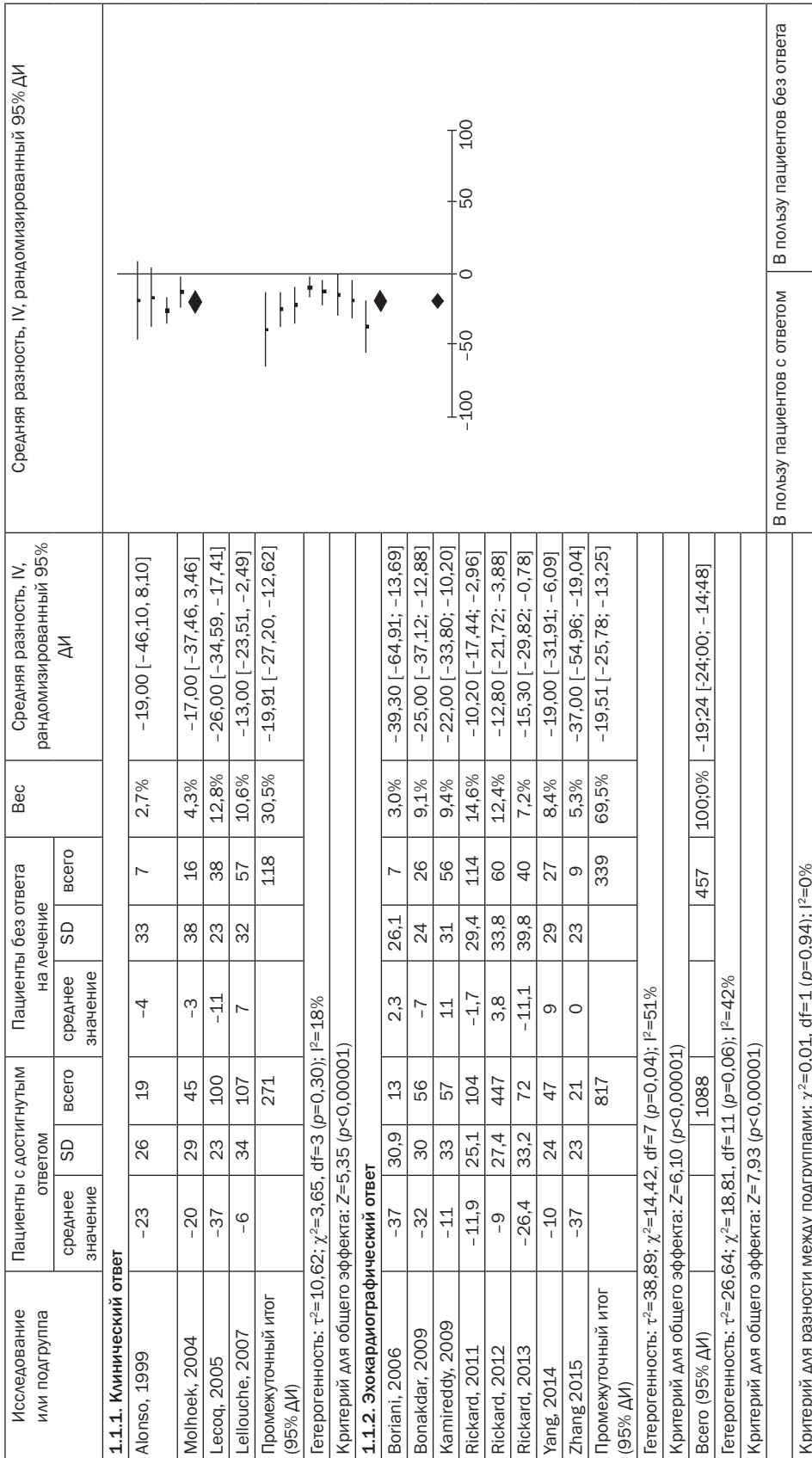


Рис. 2. Метаанализы средней разности изменений длительности комплекса QRS между пациентами с ответом и без ответа на кардиоресинхронизирующую терапию

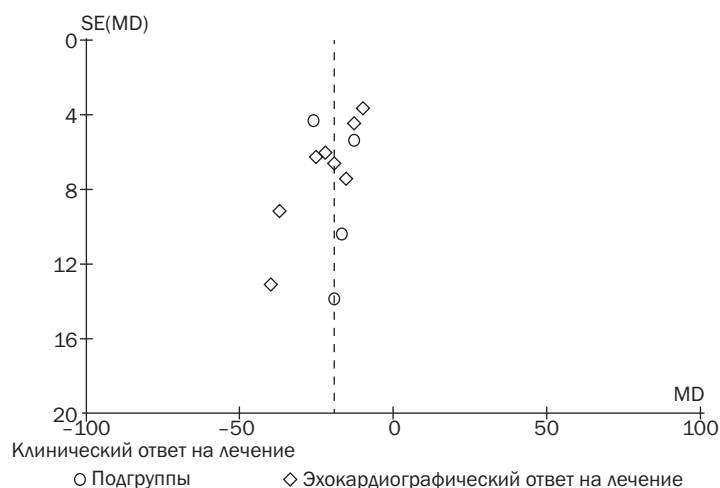


Рис. 3. Воронкообразный график метаанализа

жить, что улучшение электрической синхронии обладает как острым, так и хроническим благоприятным эффектом в отношении ремоделирования миокарда. В этом контексте в недавно проведенном клиническом исследовании было продемонстрировано, что переход с изолированной апикальной стимуляции правого желудочка на бивентрикулярную кардиостимуляцию обеспечивает немедленное улучшение сократительной функции левого желудочка, и этот эффект пропорционален степени укорочения комплекса *QRS* [19]. Таким образом, укорочение комплекса *QRS* может использоваться для оптимизации интервала между желудочковыми стимулами (*VV*-задержка) во время имплантации устройства для КРТ.

Увеличение длительности комплекса *QRS* после имплантации устройства для КРТ также является достаточно частым феноменом, наблюдаемым у 19–36% пациентов [20, 21]. Следует отметить, что для данного неблагоприятного электрокардиографического ответа была установлена прямая зависимость с ухудшением диссинхронии [22] и увеличением смертности [21]. В настоящее время имеются противоречивые данные о роли изменений длительности комплекса *QRS* в прогнозировании ответа на КРТ [4]. Хотя большая часть имеющихся данных позволяет предположить, что сужение комплекса *QRS* обладает положительной корреляцией с ответом на КРТ, в некоторых исследованиях не подтверждается статистически значимая взаимосвязь [7, 8]. В то же время Reuter и соавт. [20] сообщили о том, что после 8-месячного периода наблюдения у пациентов с СН, которые не достигли улучшения в результате бивентрикулярной кардиостимуляции, наблюдалась та же степень укорочения комплекса *QRS*, что и у пациентов с клиническим улучшением. Это исследование не было включено в наш метаанализ, поскольку для него не представлены точные данные по ΔQRS . Кроме того, в ходе дополнительного анализа результатов исследования обратного ремоделирования в результате ресинхронизирующей терапии при систолической дисфункции левого же-

лудочка (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction; REVERSE) в группе проведения КРТ (CRT ON) лишь для исходной длительности комплекса *QRS* была подтверждена статистически значимая взаимосвязь с клиническим ответом, в то время как для изменений комплекса *QRS*, по данным мультивариантного анализа, достоверная корреляция отсутствовала [23]. Тем не менее это исследование не было включено в наш метаанализ из-за отсутствия необходимых сведений (средние значения, SD и значения *p* не представлены).

Другой проблемой является точная прогностическая ценность момента измерения длительности комплекса *QRS* после имплантации устройства дл КРТ. Как уже ранее упоминалось, имеются данные о корреляции острого сужения комплекса *QRS* с благоприятным ответом. Тем не менее в представленном нами анализе не выявлено существенных отличий между исследованиями, в которых измерялась постимплантационная длительность комплекса *QRS* после определенного периода наблюдения, и исследованиями, в которых длительность комплекса *QRS* измеряли непосредственно после имплантации устройства для КРТ. Таким образом, необходимо учитывать, что идеальное время измерения длительности комплекса *QRS* неизвестно, и для его определения требуются дополнительные исследования. Кроме того, мы не смогли провести специальные анализы о влиянии укорочения комплекса *QRS* при различных формах нарушений проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса, неспецифичные нарушения внутрижелудочковой проводимости) или при различных формах кардиомиопатии (ишемической, неишемической).

При интерпретации наших результатов необходимо учитывать ряд ограничений. Во-первых, точное время оценки комплекса *QRS* в период наблюдения в каждом исследовании неизвестно. Кроме того, неясно, позволят ли дальнейшие измерения длительности комплекса *QRS* на протяжении некоторого времени после имплантации

устройства для КРТ получить дополнительные прогностические сведения. Во-вторых, необходимо учитывать отсутствие открытой информации во включенных исследованиях по изменениям запрограммированных параметров, особенно по оптимизации V–V.

Предполагается, что эти изменения программы могут повлиять на длительность комплекса QRS. Таким образом, требуется дальнейшее изучение относительной прогностической ценности изменений длительности комплекса QRS после определенных процедур оптимизации.

Кроме того, на результаты нашего анализа обсервационных исследований могут повлиять потенциальные систематические ошибки. Также, согласно результатам оценки воронкообразного графика, может присутствовать систематическая ошибка, связанная с преимущественной публикацией положительных результатов. Следует отметить и тот факт, что определения термина клинического и эхокардиографического ответа в разных исследованиях отличались.

Доктора Korantzopoulos и Zhang в равной степени принимали участие в данной работе.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Корантопулос Панайотис (Korantzopoulos Panagiotis) – врач первого кардиологического отделения медицинского колледжа Университета Иоаннины, Иоаннина, Греция

E-mail: p.korantzopoulos@yahoo.gr

Чжан Живей (Zhang Zhiwei) – врач-кардиолог главной лаборатории ионно-молекулярных аспектов сердечно-сосудистых заболеваний г. Тяньцзинь, отделение кардиологии, кардиологический институт г. Тяньцзинь, 2-я клиника Медицинского университета г. Тяньцзинь, Народная Республика Китай

Ли Гуанпин (Li Guangping) – врач главной лаборатории ионно-молекулярных аспектов сердечно-сосудистых заболеваний г. Тяньцзинь, отделение кардиологии, кардиологический институт г. Тяньцзинь, 2-я клиника Медицинского университета г. Тяньцзинь, Народная Республика Китай

Фрагакис Николаос (Fragakis Nikolaos) – врач третьего кардиологического отделения клиники Гиппократата, медицинский колледж Университета Аристотеля, Салоники, Греция

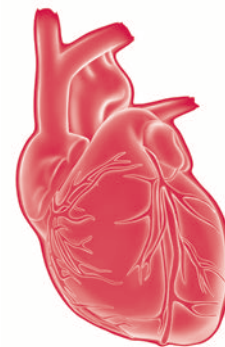
Лью Тонг (Liu Tong) – врач главной лаборатории ионно-молекулярных аспектов сердечно-сосудистых заболеваний г. Тяньцзинь, отделение кардиологии, кардиологический институт г. Тяньцзинь, 2-я клиника Медицинского университета г. Тяньцзинь, Народная Республика Китай

E-mail: liutongdoc@126.com

ЛИТЕРАТУРА

- Leyva F., Nisam S., Auricchio A. 20 years of cardiac resynchronization therapy // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 64. P. 1047–1058.
- Lalani G.G., Birgersdotter-Green U. Cardiac resynchronisation therapy in patients with chronic heart failure // Heart. 2015. Vol. 101. P. 1008–1014.
- Zhang Q., Zhou Y., Yu C.M. Incidence, definition, diagnosis, and management of the cardiac resynchronization therapy nonresponder // Curr. Opin. Cardiol. 2015. Vol. 30. P. 40–49.
- Rickard J., Nauffal V., Cheng A. Electrocardiograms in biventricular pacing // The ECG Handbook of Contemporary Challenges / eds M. Shenasa, M.E. Josephson, N.A. Mark Estes III. Minnesota : Cardiotext Publishing, 2015. P. 203–212.
- von Elm E., Altman D.G., Egger M., Pocock S.J. et al.; STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies // Lancet. 2007. Vol. 370. P. 1453–1457.
- Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses // BMJ. 2003. Vol. 327. P. 557–560.
- Alonso C., Leclercq C., Victor F., Mansour H. et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure // Am. J. Cardiol. 1999. Vol. 84. P. 1417–1421.
- Molhoek S.G., Bax J.J., Boersma E., Van Erven L. et al. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure // Pacing Clin. Electrophysiol. 2004. Vol. 27. P. 308–313.
- Lecoq G., Leclercq C., Leray E., Crocq C. et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. P. 1094–1100.
- Boriani G., Biffi M., Martignani C., Ziacchi M. et al. Electrocardiographic remodeling during cardiac resynchronization therapy // Int. J. Cardiol. 2006. Vol. 108. P. 165–170.
- Lellouche N., De Diego C., Cesario D.A., Vaseghi M. et al. Usefulness of preimplantation B-type natriuretic peptide level for predicting response to cardiac resynchronization therapy // Am. J. Cardiol. 2007. Vol. 99. P. 242–246.
- Bonakdar H.R., Jorat M.V., Fazelifar A.F., Alizadeh A. et al. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy using simple electrocardiographic and echocardiographic tools // Europace. 2009. Vol. 11. P. 1330–1337.
- Kamireddy S., Agarwal S.K., Adelstein E., Jain S. et al. Correlation of electrical and mechanical reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy // Ann. Noninvasive Electrocardiol. 2009. Vol. 14. P. 153–157.

14. Rickard J., Popovic Z., Verhaert D., Sraow D. et al. The QRS narrowing index predicts reverse left ventricular remodeling following cardiac resynchronization therapy // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2011. Vol. 34. P. 604–611.
15. Rickard J., Jackson G., Spragg D.D., Cronin E.M. et al. QRS prolongation induced by cardiac resynchronization therapy correlates with deterioration in left ventricular function // *Heart Rhythm.* 2012. Vol. 9. P. 1674–1678.
16. Rickard J., Cheng A., Spragg D., Cantillon D. et al. QRS narrowing is associated with reverse remodeling in patients with chronic right ventricular pacing upgraded to cardiac resynchronization therapy // *Heart Rhythm.* 2013. Vol. 10. P. 55–60.
17. Yang X.W., Hua W., Wang J., Liu Z.M. et al. Native QRS narrowing reflects electrical reversal and associates with anatomical reversal in cardiac resynchronization therapy // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2014. Vol. 41. P. 161–168.
18. Zhang J., Zhang Y., Zhou X., Li J. et al. QRS duration shortening predicts left ventricular reverse remodeling in patients with dilated cardiomyopathy after cardiac resynchronization therapy // *Acta Cardiol.* 2015. Vol. 70. P. 307–313.
19. Kanzaki H., Satomi K., Noda T., Shimizu W. et al. Comparison of the acute effects of right ventricular apical pacing and biventricular pacing in patients with heart failure // *Intern. Med.* 2015. Vol. 54. P. 1329–1335.
20. Reuter S., Garrigue S., Bordachar P., Hocini M. et al. Intermediate-term results of biventricular pacing in heart failure: correlation between clinical and hemodynamic data // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2000. Vol. 23, N 11. Pt 2. P. 1713–1717.
21. Iler M.A., Hu T., Ayyagari S., Callahan T.D. IV et al. Prognostic value of electrocardiographic measurements before and after cardiac resynchronization device implantation in patients with heart failure due to ischemic or nonischemic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 101. P. 359–363.
22. Karaca O., Omaygenc O., Cakal B., Cakal S.D. et al. QRS prolongation after cardiac resynchronization therapy is a predictor of persistent mechanical dyssynchrony // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2016. Vol. 46. P. 105–113.
23. Gold M.R., Thebault C., Linde C., Abraham W.T. et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study // *Circulation.* 2012. Vol. 126. P. 822–829.



Ренальная денервация, взгляд кардиолога

Рипп Т.М.,
Мордовин В.Ф.

Научно-исследовательский институт кардиологии
ФГБНУ «Томский национальный исследовательский
медицинский центр» РАН

Новые инвазивные технологии лечения гипертензии представляются весьма перспективными, так как позволяют отказаться от препаратов с серьезными побочными эффектами. В пионерных исследованиях изучались эффективность метода и безопасность процедуры с точки зрения техники выполнения процедуры. Малоизученными являются постпроцедурные эффекты ренальной денервации (РД). В немногочисленных экспериментальных, в том числе sham-контролируемых и клинических исследованиях с небольшим числом моделей животных или пациентов, имеются весьма разрозненные сведения о кардио- и ангиопротективных эффектах РД. Исследований нефропротективного эффекта РД очень мало. Первые экспериментальные исследования влияния РД на функцию почек показали, что при полной денервации почечных артерий вазодилататорный эффект приводит к мгновенным эффектам у крыс в виде повышения натрийуреза, диуреза и увеличения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), возможна остановка прогрессирования почечной недостаточности. Есть единичные данные о снижении уровня микроальбуминурии, креатинина и протеинурии, в том числе после развития хронической почечной недостаточности. Некоторые исследования показали кардиопротективные эффекты, но они неоднозначны. Исследований цереброваскулярных эффектов РД практически нет.

Ключевые слова:

гипертензия, ренальная денервация, почки, сердце, мозг

Renal denervation, the opinion of the cardiologist

Ripp T. M.,
Mordovin V. F.

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

New invasive technology looks very promising, as they allow you to discontinue the drug with serious side effects. Efficacy and safety procedures for the method have been studied in the pioneering research in terms of process engineering. The effects of renal denervation (RD) is (are) a little (bad) study of the effect on the target organs: heart, kidneys and brain. Very disparate information and angio cardio-protective effects in several experimental RD dummy controlled clinical studies and a small number of models in animals or patients. The first experimental studies have shown that the effect of RD on renal function. Vasodilatory effect leads to the immediate effect of increasing the urinary sodium excretion, diuresis and increased the glomerular filtration rate with complete denervation of the renal arteries in rats. Stop the progression of kidney failure is possible. Some studies suggest a regression of myocardial hypertrophy, but they are ambiguous. The study was not about changes in cerebral blood flow after RD.

Keywords:

hypertension, renal denervation, kidneys, heart, brain

Внастоящий момент перспективным направлением является исследование влияния нового метода лечения ренальной денервации (РД) на структурно-функциональные изменения органов-мишеней при гипертензии. Актуальность применения новых инвазивных методов лечения артериальной гипертензии (АГ) в настоящее время обусловлена целым рядом причин. Несмотря на широкий выбор антигипертензивных препаратов с возможностью их многочисленных ком-

бинаций, оптимального уровня артериального давления (АД) (снижения до целевых уровней) часто не удается достичь у 50% больных гипертензией [1, 2].

Причинами снижения эффективности терапевтического лечения являются: низкая приверженность к лечению пациентов с АГ, которая часто связана со скрытым течением заболевания (длительным периодом постепенного становления устойчивой гипертензии при отсутствии явных симптомов дискомфорта); пропуск приема

препаратов; прием медикаментов, не оптимизированных по механизму действия или дозам; применение патогенетически не оправданных комбинаций; побочные эффекты лекарственных средств и нежелание пациентов принимать пожизненно многокомпонентную терапию [3, 4]. Кроме того, известны особые формы резистентной и рефрактерной АГ, встречаемость которых не так уж мала и составляет от 12 до 40% в зависимости от изучаемой популяции [5, 6].

Понятие «резистентная АГ» определяется как неконтролируемая АГ на фоне приема трех антигипертензивных препаратов, включая диуретик в адекватных дозах, либо контролируемый уровень АД при приеме четырех групп препаратов и более [7]. Рефрактерная АГ определяется при неэффективности контроля АД на фоне приема пяти препаратов и более [8]. Кроме того, актуальность поиска и исследования новых методов инвазивного лечения связана с некоторым скептицизмом в ожидании прорыва появления эффективных медикаментозных средств после применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [7].

Разрабатываемые альтернативные медикаментам либо дополняющие методы лечения гипертензии различаются по локализации воздействия агентов, которые также разнообразны по способам воздействия. К настоящему моменту в мире предлагаются радиочастотные, ультразвуковые, химические методы воздействия с локализацией воздействия на почечные артерии, барорефлекторные зоны, участки головного и спинного мозга. Самое широкое распространение и клинический опыт применения имеет метод денервации почек в варианте транскатетерной внутрисосудистой радиочастотной абляции почечных артерий с большим разнообразием концевой части катетера, позволяющего распределять точечное радиочастотное воздействие различно по геометрии и количеству одномоментного воздействия: система Symplicity Ardian – моноточечная [9, 10]; Spyrul – спираль с возможностью нанесения одномоментно по спирали четырех абляций (Medtronic) [11]; Enlig HTN (St. Jude) – концевая часть электрода в виде корзинки с возможностью нанесения 4 точечных абляций с разной геометрией размещения внутри сосуда [12, 13]; система Vessix V2 (Boston Scientific) – радиочастотный (РЧ) баллонный катетер с биполярными золотыми электродами с возможностью доставки РЧ-энергии к 8 парам электродов [14] и Covidien Introduces One Shot Renal Denervation System (Covidien) – орошаемый баллон с полосой РЧ-воздействия в виде спирали внутри почечной артерии [15, 16].

Иной способ воздействия на адвентицию сосуда предлагает технология PARADISE technology Percutaneous Renal Denervation System (ReCor), которая включает в себя 6 French катетер с цилиндрическим преобразователем и возможностью охлаждения стенки артерии, излучающим ультразвуковую энергию по окружности [17]. Менее распространены и находятся на этапе экспериментальных исследований или апробации методы: стимуляция каротидных барорецепторов [18], наложение артериовенозной фистулы [19], абляция каро-

тидного тельца [20], нейроваскулярная декомпрессия ствола мозга [21], нейростимуляция структур головного и спинного мозга [22]. Новые технологии представляются весьма перспективными, так как позволяют не только снизить потребность в приеме препаратов, но и отказаться от препаратов с серьезными побочными эффектами. Анализ данных Symplicity HTN-2 показал, что после процедуры снижается потребность в количестве потребляемых антигипертензивных препаратов с $5,1 \pm 1,5$ до $4,6 \pm 1,6$ ($p=0,023$), а прием симпатолитиков уменьшается с 57,5 до 32,5% ($p=0,002$). Препараты данной группы обладают угнетающим действием на центральную нервную систему, не имеют доказательной базы о влиянии на продолжительность жизни и риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО), поэтому рекомендованы только как дополнительная группа при неэффективности антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензин-альдостероновой системы, диуретиков и β -блокаторов [23, 24].

Тем не менее до процедуры РД половина пациентов в группе исследования Symplicity HTN-2 контролировала АД с использованием симпатолитиков. На данный момент времени наиболее доступным и перспективным методом является РД, так как в России зарегистрированы уже две системы различных производителей для проведения процедуры. Патогенетическое обоснование с доказанной антигипертензивной эффективностью метод денервации почек получил еще в период радикальных хирургических операций с применением грудной и брюшной симпатической денервации в 60-х годах прошлого века [25] у пациентов со злокачественной АГ. Но методика не получила широкого распространения из-за большого числа осложнений вследствие радикальной десимпатизации с развитием побочных эффектов в виде диспептических расстройств и высокой травматичности вмешательства [26]. Преодолеть данные препятствия удалось с развитием инновационных миниинвазивных технологий с возможностью локальной десимпатизации при использовании интраваскулярных катетеров и энергий малой мощности в экспериментальных и клинических исследованиях [27–29]. Суть современного метода РД заключается в селективной денервации почки методом внутрисосудистой РЧ-абляции почечного нерва, который сопровождает почечную артерию (ПА) и расположен в адвентиции. Первые клинические исследования РД, проведенные с применением системы Symplicity у человека, продемонстрировали снижение симпатической активности после билатеральной транскатетерной симпатической РЧ-денервации почечных артерий и эффективного снижения АД у пациентов с РАГ. В частности, в многоцентровых исследованиях, пилотном – Symplicity HTN-1 ($n=45$) и рандомизированном сравнительном – Symplicity HTN-2 ($n=106$), была продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность метода – постпроцедурное офисное АД снижалось на 20/10, 23/11, 24/11, 25/11, 26/14 и 32/14 мм рт.ст. через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 мес соответственно. Эффект действия процедуры оказался результативнее применения многих суммарных комбинаций фармакологических препаратов [30–32]. Заслуживает

внимания тот факт, что положительный антигипертензивный эффект симпатической денервации почек был длительным и стабильным [30, 31].

В пионерных исследованиях изучалась не только эффективность метода, но и прежде всего безопасность процедуры [33]. Анализировались все случаи осложнений в Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2, после чего было дано заключение, что в 98% вмешательств осложнений не отмечалось; у 1,9% пациентов сформировались аневризмы бедренной артерии, что не было связано с РЧ-воздействием на ПА и сравнимо с числом ятрогенных осложнений (0,8–2,2%) при вмешательствах подобного рода с другими целями [34], и у одного пациента (0,5%) было расслоение интимы артерии. По данным дуплексного ультразвукового (УЗ) сканирования, магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной томографии (КТ) ПА не было выявлено изменений, в том числе аневризм или стенозирования [35]. Стремительно накапливающиеся данные исследований в период 2010–2014 гг. позволили экспертам различных стран констатировать факт безопасности метода относительно пери- и интрапроцедурных осложнений со стороны ПА и почки, продемонстрированная эффективность метода дала возможность рекомендовать процедуру для использования в широкой клинической практике [29]. После опубликования данных Symplicity HTN-3, где антигипертензивный эффект радиочастотной абляции сравнивался с эффектом снижения АД после имитации процедуры в двойном слепом исследовании (sham-control), самостоятельная антигипертензивная эффективность процедуры была поставлена под сомнение, так как не удалось достичь различий в сравниваемых группах [36].

После тщательного анализа дизайна и выполнения исследования результаты по сопоставимости антигипертензивного эффекта у sham-контролируемой группы и группы с РД многими исследователями были поставлены под сомнение [37]. Поэтому до настоящего времени вопрос об эффективности методики остается открытым и требует накопления данных. После тщательного исследования результатов был сделан вывод о том, что не все пациенты являются респондерами. Так как активация симпатической нервной системы – важный, но не единственный механизм формирования устойчивой АГ, следовательно, не всем пациентам эта процедура должна быть показана. После проведения подгруппового анализа демографических и клинических данных в группах было обнаружено, что антигипертензивный эффект РД при сравнении с sham-procedure был лучше у лиц моложе 65 лет и белого населения США; эффективность процедуры зависела от числа абляций в ПА, опыта интервенциониста и др. [38, 39]. Таким образом, результаты исследования Symplicity HTN-3 фактически поставили задачи для дальнейшего направления исследований на поиск предикторов эффективности процедуры и определение критериев рационального отбора пациентов для РД.

Были сделаны выводы, что необходимы дальнейшие исследования, которые предоставят данные, позволяющие отобрать потенциально эффективных в плане лече-

ния пациентов, что значительно повышает безопасность для пациента и снижает затраты на лечение. До 2014 г. исходный уровень АД представлялся единственным устойчивым предиктором ответа на терапию [40]. К настоящему моменту получены данные о связи с техникой выполнения самой процедуры – количеством точек абляции и анатомическими особенностями их расположения, типами устройств для РД [41, 42].

В 2014 г. исследователи А. Pathak и соавт., М.Ж. Heradien и соавт., анализируя данные регистра Global Symplicity Registry, изучали возможные связи результата РД с особенностями техники ее проведения и опытом оператора, а также с техническими особенностями процедуры – уменьшением импеданса, оптимальным выбором температуры концевой части электродов и видом катетера [43, 44]. В мае 2014 г. на EuroPCR Mahfoud, представляя данные международного регистра Symplicity (231 центр из 37 стран, включены 5000 пациентов), отметил, что, по данным предварительных анализов, антигипертензивный успех РД был значимо связан с большим числом сопутствующих заболеваний, высоким исходным офисным систолическим артериальным давлением (САД) и мужским полом [45]. В наших работах было показано, что предикторами эффективности процедуры РД были: уровень САД, толщина стенок левого желудочка (ЛЖ), показатель β -адренореактивности (β -АР) эритроцитов и их сочетания [46, 47].

Разнообразие патофизиологических процессов, которые обусловлены гиперактивацией симпатической нервной системы, не ограничиваются только формированием синдрома АГ. Результаты некоторых исследований демонстрируют не только снижение уровня АД после РД, что является, безусловно, определяющим положительным моментом для ослабления стрессового (повреждающего) действия высокого АД на органы-мишени, но и постпроцедурные органопротективные и репаративные эффекты. По данным клинического исследования K.F. Franzen и соавт. (2014), центральная гемодинамика и артериальная жесткость улучшаются после почечной денервации при 24-часовом амбулаторном мониторингировании параметров в течение 18 мес наблюдения [47]. Причем, как считают авторы, динамика снижения АД после РД связана с изменением переменных ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), при этом уровни ренина, альдостерона, катехоламина в моче снижались.

В экспериментальном исследовании В.А. Цырлина и соавт. (2015) были получены данные, что гипоксия почки на фоне высокого АД приводит к длительному увеличению в крови концентрации ангиотензина II, который ответствен не только за симпатовозбуждающий эффект, но и за формирование устойчивой системной эндотелий-опосредованной констрикции артерий, что усугубляет хроническую ишемизацию всех органов при гипертонической болезни (ГБ). Поэтому устранение либо ослабление механизма почечной гипоксии после РД способствует снижению концентрации ангиотензина II, что позволяет надеяться на постпроцедурные органопротективные эффекты. В физиологических исследованиях было показа-

но, что денервация ПА и ее антигипертензивный эффект сопряжены с разрывом связи почки с центральной нервной системой через эфферентные волокна, которая в почечном круге формирования гипертонической болезни запускает целый комплекс ауторегуляторных реакций, направленных на компенсаторное, а затем и патологическое изменение структуры и функции органов-мишеней [48]. Эти данные позволяют ожидать органопротективных эффектов после РД. Однако в то же самое время были опубликованы результаты клинического исследования М. Ezzahti (2014), в котором было показано, что через 6 мес после РД на фоне эффективного снижения АД (респондеры составляли 49%) значимо снижался только уровень норадреналина в плазме крови, тогда как другие медиаторы – катехоламины, ренин, альдостерон, эндотелин-1 – значимо не изменялись [49].

В немногочисленных еще экспериментальных и клинических исследованиях с небольшим числом моделей были продемонстрированы органопротективные эффекты РД. Так, по данным экспериментальных, в том числе sham-контролируемых исследований, было показано, что прогрессирование почечной дисфункции, которое характеризовалось увеличением уровней экскреции альбумина/креатинина и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [спонтанно гипертензивные крысы (SHRs-ob), $n=40$, ослаблялись после проведения процедуры]. Было продемонстрировано, что контролируемые с помощью МРТ ренальная перфузия и диастолическая функция значимо улучшались; уменьшались признаки фиброза миокарда на фоне снижения АД при его интраартериальном контроле [50]. При сравнении моделей с сердечной недостаточностью (модель собаки, $n=19$) были показаны возможности повышения фракции выброса и снижения конечно-диастолического объема ЛЖ, наблюдались постпроцедурные эффекты подавления субстратов ремоделирования в ткани ЛЖ (BNP, Ang II, aldosterone, TGF- β expression) [51], а также увеличение размеров правого и левого желудочков в диастолу (ЛЖ: $27,0 \pm 2,4$ против $37,0 \pm 2,8$ мм, $p < 0,01$ и $30,0 \pm 2,5$ против $36,0 \pm 2,8$ мм, $p < 0,05$; ПЖ: $11,0 \pm 1,5$ против $14,0 \pm 1,7$ мм, $p = 0,03$ и $12,0 \pm 1,1$ против $14,0 \pm 1,2$ мм, $p < 0,05$) [52].

Имеются весьма разрозненные сведения о кардио- и ангиопротективных эффектах радиочастотной денервации (РЧД) почек. Так, в исследовании J. Lu и соавт. (2014) показано, что денервация почек (модель собаки, $n=10$) достоверно снижала АД и значимо уменьшала в плазме крови уровни ренина и ET-1, которые, как известно, не только сопряжены с процессами снижения АД, но и участвуют в ауторегуляторных механизмах эндотелиальных функций и процессах ремоделирования сосудистой стенки и сердечной мышцы [53]. Есть данные о том, что денервация ПА (модель свиньи, $n=20$) оказывала антиаритмический эффект за счет укорочения эффективного рефрактерного периода предсердий и ингибировала увеличение АД после апноэ, связанного с обструкцией дыхательных путей [54]. В экспериментальном исследовании X. Wang и соавт. было показано, что после РД восстанавливались нарушенные процессы электрического ремоделирования

предсердий и снижалась индуцибельность фибрилляции предсердий (модель собаки с индуцированной сердечной недостаточностью) [55]. Эти данные подтвердились и в клинических исследованиях, где первыми были исследования Е.А. Покушалова и соавт. (2012) [56], которые продемонстрировали более значимое снижение частоты фибрилляции предсердий при комбинации радиочастотной абляции (РЧА) устьев легочных вен с РД: 69% (9/13) против 29% (4/14) только РЧА предсердий, и в этом направлении процедура РД считается весьма перспективной. Одно из первых исследований международного коллектива из Европы в 2012 г. [57] показало в простом проспективном исследовании у 18 пациентов с РАГ, что после ранних следовых деполяризаций (РСД) происходило значимое уменьшение толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) с $14,1 \pm 1,9$ до $13,4 \pm 2,1$ мм и задней стенки ЛЖ с $12,5 \pm 1,4$ до $11,2 \pm 1,2$ мм ($p = 0,007$), индекса (И) массы миокарда (ММ) ЛЖ – с $112,4 \pm 33,9$ до $103,6 \pm 30,5$ г/м², $p < 0,001$, и наблюдалась нормализация параметров диастолической функции ЛЖ: снижалось отношение интракардиальных потоков E/E' , сокращалось время изоволюметрического расслабления (исходно $109,1 \pm 21,7$ против $85,6 \pm 24,4$ мс через 6 мес, $p = 0,006$), повышалась фракция выброса ЛЖ (исходно $63,1 \pm 8,1$ против $70,1 \pm 11,5\%$ через 6 мес, $p < 0,001$).

Эти же данные подтвердились и при обследовании 66 пациентов в исследовании S.H. Schirmer и соавт. (2014), где происходила регрессия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ): ММ ЛЖ снижалась от $61,5 \pm 2,0$ исходно до $53,4 \pm 1,5$ г/м^{2,7} через 6 мес ($p < 0,001$) и улучшались параметры диастолической функции ЛЖ: E/A трансмитрального потока от $0,84 \pm 0,04$ до $1,01 \pm 0,06$ ($p = 0,001$); ΔT – время замедления E -волны трансмитрального потока снижалось от $252,0 \pm 8,5$ исходно до $227,6 \pm 5,7$ мс через 6 мес ($p = 0,010$). При оценке параметров тканевой доплерографии отмечено улучшение диастолического движения митрального кольца в виде увеличения скорости e' (средняя скорость septal и lateral e') от $6,73 \pm 0,25$ см/с перед РД до $7,47 \pm 0,26$ см/с после процедуры ($p = 0,003$). Максимальная скорость волны E повышалась от $66,9 \pm 2,6$ см/с до $72,9 \pm 2,1$ см/с ($p = 0,013$). Изменения происходили вне зависимости от снижения динамики САД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), распределенных по терцилям: САД: 1. -11 ± 3 мм рт.ст., 2. -18 ± 5 мм рт.ст. и 3. -36 ± 7 мм рт.ст. ($p < 0,001$), ЧСС: 1. -13 ± 4 в минуту, 2. -8 ± 3 в минуту, и 3. -11 ± 6 в минуту. Во всех терцилях САД, ММ ЛЖ уменьшалась соответственно ($1,6,3 \pm 2,2$ г/м^{2,7}, 2. $-8,3 \pm 2,1$ г/м^{2,7}, 3. $-9,6 \pm 1,9$ г/м^{2,7}, $p = 0,639$) и для терцилей ЧСС ММ ЛЖ $p = 0,471$ параметры диастолической функции улучшались во всех терцилях САД и ЧСС [35].

Данные регрессии ГЛЖ подтвердили и результаты контролируемого исследования МРТ динамики параметров сердца через 6 мес, где ММ ЛЖ снижалась у 55 пациентов после РД на 7,1% ($46,3 \pm 13,6$ и $43,0 \pm 12,6$ г/м^{1,7}, $p < 0,001$), без изменения в контрольной группе ($n=17$) – $41,9 \pm 10,8^7$ и $42,0 \pm 9,7$ г/м^{1,7}, $p = 0,653$; с увеличением фракции выброса (43 и 50%, $p < 0,001$) у пациентов с признаками нарушения систолической функции ЛЖ [фракция выброса

(ФВ) <50%] [58]. Исследования проведены на небольших выборках и в единичных центрах, данные оцениваются в основном в коротком периоде наблюдений.

Исследований нефропротективного эффекта РД очень мало. Первые экспериментальные исследования влияния РД на функцию почек показали, что при полной денервации почечных артерий вазодилататорный эффект приводит к мгновенным эффектам у сольчувствительных моделей крыс в виде повышения натрийуреза, диуреза и увеличения СКФ [33]. Первые клинические данные о нефропротективных эффектах РД были опубликованы сразу же после применения процедуры в клинической практике (Ripp T. et al., 2012), так как они свидетельствовали о непосредственной безопасности для почек метода, который сопряжен с повреждением внутренней стенки основной подводящей артерии. В мае 2012 года наши данные впервые в мире были представлены на 22nd European Meeting on Hypertension and cardiovascular protection в Лондоне (Великобритания) и международном симпозиуме в Санкт-Петербурге, где было продемонстрировано статистически значимое снижение резистивного индекса в сегментарных артериях почек у 35 пациентов через 1 нед, 6 и 12 мес (0,61–0,59–0,5–0,54, $p<0,001$ –0,049–0,063) [60]. Вскоре эти данные подтвердили зарубежные коллеги F. Mahfoud и соавт., опубликовав в августе 2012 г. данные многоцентрового исследования 88 пациентов после процедуры РД, где также резистивный индекс ПА значительно снижался [60]. К настоящему моменту есть данные о снижении через 6 мес после РД уровня микроальбуминурии [83 (49–153) против 58 (17–113) мг/г креатинина, $p=0,001$] и протеинурии [536 (434–1483) против 478 (109–1080) мг/г креатинина, $p<0,001$] [61]. Исследования, опубликованные в 2015 г. (Ott C. et al., 2015), продемонстрировали, что у пациентов с хронической почечной недостаточностью также возможно ожидать нефропротекцию после применения процедуры, так как перед РД снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составляло $4,8\pm 3,8$ мл/мин $\times 1,73$ м² в год, а после процедуры СКФ увеличилось на $1,5\pm 1,0$ мл/мин $\times 1,73$ м² в год ($p=0,009$) [62]. В исследовании Z. H. Zhang и соавт. (2014)

было установлено, что у пациентов с хронической почечной недостаточностью ($n=39$, СКФ <45 мл/мин $\times 1,73$ м²) после РД значительно снижается уровень протеинурии через 136–12 мес (на $4,98,9$ – $14,9$ – $16,9$ мг/дл) по сравнению с группой контроля ($n=38$) на медикаментозном лечении ($1,1\pm 0,9\pm 1,5\pm 4,5$ мг/дл, $p<0,05$) [63]. Данные единичны, с малым числом объектов исследований, и часть из них проведена у пациентов неевропеоидной расы.

Исследований церебропротективных эффектов РД практически нет. В НИИ кардиологии г. Томска впервые был проведен анализ результатов МРТ-исследований ГМ у 43 пациентов смешанной группы (пациенты с РАГ и сахарным диабетом 2-го типа), где оценивались качественные и количественные параметры МРТ-признаков внутричерепной гипертензии, нарушения ликвородинамики и участков цереброваскулярной ишемии. Исходно были диагностированы признаки нарушения ликвородинамики у 95% пациентов, внутричерепной гипертензии – у 95,6, феномен лейкоареоза – у 88,2, фокальные повреждения ГМ – у 100 и лакунарные инфаркты – у 18% пациентов. Через 6 мес после РД число пациентов с нарушением ликвородинамики уменьшилось на 34%, происходило перераспределение пациентов по степени выраженности лейкоареоза, не изменялось число лакун и фокальных повреждений вещества ГМ. Активно продолжается работа в этом направлении, установлен ряд благоприятных моментов в улучшении показателей реактивности периферических и мозговых артерий [64].

Таким образом, на сегодняшний день подавляющее большинство в сообществе специалистов единодушны во мнении, что требуются доказательные клинические исследования с убедительными научными фактами положительного влияния альтернативных методов лечения гипертензии на органы-мишени. Тогда появится надежда на то, что новые методы лечения могут положительно влиять и на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. От новых исследований практическое здравоохранение ждет ответов на многие вопросы, в том числе в какой степени новые методы лечения могут снижать риски осложнений и смертности от гипертензии, как смогут влиять на сохранение качества жизни пациента.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рипп Татьяна Михайловна – старший научный сотрудник отдела артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru; rripp@mail.ru

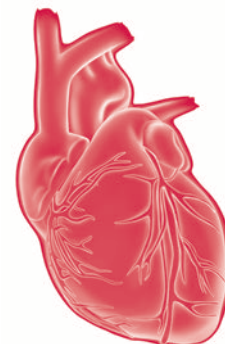
Мордовин Виктор Федорович – руководитель отдела артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН

ЛИТЕРАТУРА

1. Звартау Н.Э., Конради А.О. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии // Артериал. гипертензия. 2015. Т 21, № 5. С. 451–458.
2. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Kramer H. et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States // Hypertension. 2004. Vol. 43, N 1. P. 10–17.
3. Ceral J., Habrdova V., Vorisek V. et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy // Hypertens. Res. 2011. Vol. 34, N 1. P. 87–90.
4. Brinker S., Pandey A., Ayers C. et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63, N 8. P. 834–835.
5. Banegas J.R., Navarro-Vidal B., Ruilope L.M. et al. Trends in hypertension control among the older population of Spain from 2000 to 2001 to 2008 to 2010: role of frequency and intensity of drug treatment // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2015. Vol. 8, N 1. P. 67–76.
6. Muxfeldt E.S., de Souza F., Salles G.F. Resistant hypertension: a practical clinical approach // J. Hum. Hypertens. 2013. Vol. 27, N 11. P. 657–662.
7. Sim J.J., Bhandari S.K., Shi J. et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension // Kidney Int. 2015. Vol. 88, N 3. P. 622–632.
8. Siddiqui M., Dudenbostel T., Calhoun D.A., Siddiqui M. Resistant and refractory hypertension: antihypertensive treatment resistance vs treatment failure // Can. J. Cardiol. 2016. Vol. 32, N 5. P. 603–606.
9. Olsen L.K., Kamper A.L., Svendsen J.H. et al. Renal denervation // Eur. J. Intern. Med. 2015. Vol. 26, N 2. P. 95–105.
10. Iliescu R., Lohmeier T.E., Tudorancea I. et al. Renal denervation for the treatment of resistant hypertension: review and clinical perspective // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2015. Vol. 309, N 7. P. F583–F594.
11. Greco F., Spagnolo V., Fascetti F., Greco F. Rescue trans-radial renal denervation with the new SymplicitySpyral™ catheter // Minerva Cardioangiol. 2015. Vol. 63, N 6. P. 587–588.
12. Chokka R.G., Delacroix S., Psaltis P.J. et al. Percutaneous renal denervation and the second generation EnligHTN System // Minerva Cardioangiol. 2014. Vol. 62, N 1. P. 99–104.
13. Worthley S.G., Tsioufis C.P., Worthley M.I. et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34, N 28. P. 2132–2140.
14. Karanasos A., Van Mieghem N., Bergmann M.W. et al. Multimodality Intra-Arterial Imaging Assessment of the Vascular Trauma Induced by Balloon-Based and Nonballoon-Based Renal Denervation Systems [Electronic resource] // Circ. Cardiovasc. Interv. 2015. Vol. 8, N 7. URL: <http://circinterventions.ahajournals.org/content/8/7/e002474.long>.
15. Ormiston J.A., Watson T., van Pelt N. et al. First-in-human use of the OneShot™ renal denervation system from Covidien // EuroIntervention. 2013. Vol. 8, N 9. P. 1090–1094.
16. Stabile E., Ambrosini V., Squarcia R. et al. Percutaneous sympathectomy of the renal arteries: the OneShot Renal Denervation System is not associated with significant vessel wall injury // EuroIntervention. 2013. Vol. 9, N 6. P. 694–699.
17. Sakakura K., Roth A., Ladich E. et al. Controlled circumferential renal sympathetic denervation with preservation of the renal arterial wall using intraluminal ultrasound: a next-generation approach for treating sympathetic overactivity // EuroIntervention. 2015. Vol. 10, N 10. P. 1230–1238.
18. Gassler J.P., Bisognano J.D. Baroreflex activation therapy in hypertension // J. Hum. Hypertens. 2014. Vol. 28, N 8. P. 469–474.
19. Faul J., Schoors D., Brouwers S. et al. Creation of an iliac arteriovenous shunt lowers blood pressure in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypertension // J. Vasc. Surg. 2014. Vol. 59, N 4. P. 1078–1083.
20. Sinski M., Lewandowski J., Przybylski J. et al. Deactivation of carotid body chemoreceptors by hyperoxia decreases blood pressure in hypertensive patients // Hypertens. Res. 2014. Vol. 37, N 9. P. 858–862.
21. Yamamoto I., Yamada S., Sato O. Microvascular decompression for hypertension – clinical and experimental study // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). 1991. Vol. 31, N 1. URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc1959/31/1/31_1_1/_article.
22. Green A.L., Wang S., Purvis S. et al. Identifying cardiorespiratory neurocircuitry involved in central command during exercise in humans // J. Physiol. 2007. Vol. 578, pt 2. P. 605–612.
23. Руденко Б.А., Шаноян А.С., Ахадова А.Ш. и др. Симпатическая денервация почечных артерий: рандомизированные исследования и реальная клиническая практика // Артериал. гипертензия. 2015. Т. 21, № 5. С. 459–467.
24. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2013. Vol. 31, N 7. P. 1281–1357.
25. Schwartz S.I., Harris P.D., Scott Schwartz W.J. Reappraisal of thoracolumbar sympathectomy for essential hypertension // Arch. Surg. 1960. Vol. 81. P. 76–79.
26. Evelyn K.A., Singh M.M., Chapman W.P. et al. Effect of thoracolumbar sympathectomy on the clinical course of primary (essential) hypertension. A ten-year study of 100 sympathectomized patients compared with individually matched, symptomatically treated control subjects // Am. J. Med. 1960. Vol. 28. P. 188–221.
27. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Симпатическая денервация почечных артерий для лечения резистентной гипертензии, ультразвуковой контроль безопасности метода // Артериал. гипертензия. 2013. Т. 19., № 2. С. 139–147.
28. Brinkmann J., Heusser K., Schmidt B.M. et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series // Hypertension. 2012. Vol. 60, N 6. P. 1485–1490.
29. Schlaich M.P., Schmieder R.E., Bakris G. et al. International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. Vol. 62, N 22. P. 2031–2045.
30. Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A. et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial // Lancet. 2010. Vol. 376. P. 1903–1909.

31. Krum H., Barman N., Schlaich M. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months // *Hypertension*. 2011. Vol. 57, N 5. P. 911–917.
32. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Кардиопротективные возможности денервации почек при лечении резистентной гипертонии, поиск предикторов эффективности // *Артериал. гипертензия*. 2014. Т. 20, № 6. С. 128–133.
33. Salman I.M., Sattar M.A., Abdullah N.A. et al. Renal functional & haemodynamic changes following acute unilateral renal denervation in Sprague Dawley rats // *Indian J. Med. Res.* 2010. Vol. 131. P. 76–82.
34. Lenartova M., Tak T. Iatrogenic pseudoaneurysm of femoral artery: case report and literature review // *Clin. Med. Res.* 2003. Vol. 1, N 3. P. 243–247.
35. Brandt M.C., Mahfoud F., Reda S. et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 59, N 10. P. 901–909.
36. Lüscher T.F., Mahfoud F. Renal nerve ablation after SYMPLICITY HTN-3: confused at the higher level? // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35, N 26. P. 1706–1711.
37. Bakris G.L., Townsend R.R., Liu M. et al. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPLICITY HTN-3 // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64, N 11. P. 1071–1078.
38. Schmieder R.E. Hypertension: How should data from SYMPLICITY HTN-3 be interpreted? // *Nat. Rev. Cardiol.* 2014. Vol. 11, N 7. P. 375–376.
39. Kjeldsen S.E., Narkiewicz K., Oparilet S. et al. Blood pressure lowering effect of renal sympathetic denervation or placebo? building expectations for Symplicity-HTN 3 // *Blood Press.* 2013. Vol. 22, N 5. P. 279–281.
40. Böhm M., Mahfoud F., Ukena C. et al. First report of the GlobalSYMPLICITYRegistry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension // *Hypertension*. 2015. Vol. 65, N 4. P. 766–774.
41. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V. et al. Failure of renal denervation in symplicity HTN-3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology // *J. Hypertens.* 2015. Vol. 33, suppl. 1. P. e108.
42. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V. et al. Denervation of the distal renal arterial branches versus conventional main renal artery treatment: a randomised controlled trial for treatment of resistant hypertension. // *J. Hypertens.* 2017. Vol. 35, N 2. P. 369–375. doi: 10.1097/HJH.0000000000001160.
43. Pathak A., Ewen S., Fajadet J. et al. From SYMPLICITY HTN-3 to the renal denervation global registry: where do we stand and where should we go? // *EuroIntervention.* 2014. Vol. 10, N 1. P. 21–23.
44. Heradien M.J., Augustyn J., Saaïmanet A. et al. First reported cases: renal denervation with second-generation multi-electrode catheter via brachial and radial access // *Cardiovasc. J. Afr.* 2015. Vol. 27, N 1. P. 53–55.
45. Mancia G., Mahfoud F., Narkiewicz K. et al. Long-term effects of renal artery denervation in real world patients with uncontrolled hypertension from the global symplicity registry // *J. Hypertens.* 2015. Vol. 33, suppl. 1. P. e49.
46. Ripp T.M., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E. et al. Predictors of renal denervation efficacy in the treatment of resistant hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* 2015. Vol. 17, N 12. doi: 10.1007/s11906-015-0603-8.
47. Franzen K.F., Reinhardt A., Graf T. et al. Central hemodynamics and arterial stiffness improve after renal denervation in 24h ambulatory measurements - a mid-term follow-up of the Luebeck RDN registry // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35, suppl. 1. P. 1190–1191.
48. Mancia G., Grassi G., Giannattasio C. et al. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage // *Hypertension*. 1999. Vol. 34. P. 724–728.
49. Ezzahti M., Moelker A., Friesema E.C. et al. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension // *J. Hypertens.* 2014. Vol. 32, N 1. P. 135–141.
50. Linz D., Hohl M., Schütze J. et al. Progression of kidney injury and cardiac remodeling in obese spontaneously hypertensive rats: the role of renal sympathetic innervation // *Am. J. Hypertens.* 2015. Vol. 28, N 2. P. 256–265.
51. Dai Z., Yu S., Zhao Q. et al. Renal sympathetic denervation suppresses ventricular substrate remodelling in a canine high-rate pacing model // *EuroIntervention.* 2014. Vol. 10, N 3. P. 392–399.
52. Wang X., Zhao Q., Yu S. et al. Renal sympathetic denervation suppresses ventricular substrate remodeling in a canine high-rate pacing model // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2015. Vol. 95, N 11. P. 860–864.
53. Lu J., Ling Z., Chen W. et al. Effects of renal sympathetic denervation using saline-irrigated radiofrequency ablation catheter on the activity of the renin-angiotensin system and endothelin-1 // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014. Vol. 15, N 4. P. 532–539.
54. Linz D., Mahfoud F., Schotten U. et al. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea // *Hypertension*. 2012. Vol. 60, N 1. P. 172–178.
55. Wang X., Zhao Q., Deng H. et al. Effects of renal sympathetic denervation on the atrial electrophysiology in dogs with pacing-induced heart failure // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2014. Vol. 37, N 10. P. 1357–1366.
56. Pokushalov E., Romanov A., Corbucci G. et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 60, N 13. P. 1163–1170.
57. Schirmer S.H., Sayed M.M., Reil J.C. et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63, N 18. P. 1916–1923.
58. Mahfoud F., Urban D., Teller D. et al. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35, N 33. P. 2224–2231.
59. Ripp T., Pekarskiy S., Mordovin V. et al. Kidney blood flow after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension // *J. Hypertens.* 2012. Vol. 30. P. 120.
60. Mahfoud F., Cremers B., Janker J. et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension // *Hypertension*. 2012. Vol. 60. P. 419–424.

61. Ott C., Mahfoud F., Schmid A. et al. Improvement of albuminuria after renal denervation // *Int. J. Cardiol.* 2014. Vol. 173, N 2. P. 311–315.
62. Ott C., Mahfoud F., Schmid A. et al. Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension // *J. Hypertens.* 2015. Vol. 33, N 6. P. 1261–1266.
63. Zhang Z.H., Yang K., Jiang F.L. et al. The effects of catheter-based radiofrequency renal denervation on renal function and renal artery structure in patients with resistant hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2014. Vol. 16, N 8. P. 599–605.
64. Рипп Т.М. Нарушения реактивности артерий: комплексные методы оценки и возможности коррекции, органопротективные эффекты симпатической денервации почек у пациентов с артериальной гипертензией : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2017. 48 с.



Роль мелатонина у больных с острым коронарным синдромом

Михайлова З.Д.,
Шаленкова М.А.

ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая
больница № 38», Нижний Новгород

Данные о продукции мелатонина при остром коронарном синдроме противоречивы. Его роль в организме человека также окончательно не ясна. Однако некоторые из его свойств убедительно доказаны. Мелатонин оказывает влияние на уровень артериального давления, контрактильность миокарда, способен тормозить апоптоз, снижает частоту сердечных сокращений, купирует болевой синдром, ингибирует агрегацию тромбоцитов, сокращает размеры инфаркта миокарда, уменьшает частоту появления и тяжесть желудочковых нарушений ритма, снижает летальность при сердечно-сосудистых заболеваниях. Низкие уровни мелатонина являются предиктором ремоделирования левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда. Показана способность мелатонина предупреждать развитие фиброза, влияя на все его четыре стадии. Биоритмологическая, антиоксидантная, иммуномодулирующая, вазодилатирующая, антиагрегантная, противоаритмическая, противотревожная, антидепрессивная и гипногенная активность, а также нетоксичность мелатонина делают его привлекательным для практического использования.

Ключевые слова:

мелатонин, острый коронарный синдром

Role of melatonin in patients with acute coronary syndrome

Mikhailova Z. D.,
Shalenkova M. A.

Municipal Clinical Hospital # 38, Nizhny Novgorod

The available data on melatonin production in acute coronary syndrome are known to be contradictory. Its role in the human body is not quite clear either. However, some of its properties have been convincingly proved. Melatonin has been shown to produce vivid effect on arterial pressure level and myocardium contractility, to inhibit apoptosis and thrombocyte aggregation, to slow down cardiac contraction rate, to control pain syndrome, to diminish myocardium dimensions, to reduce the incidence and severity of ventricular arrhythmia and to decrease cardio-vascular lethality. Melatonin low levels were found to predict remodeling of left ventricle after myocardium infarction and to prevent fibrosis affecting each of its 4 stages. Melatonin is gaining its attractivity in medical practice due to its atoxicity and a number of its potential activities such as biorhythmologic, antioxidant, immune-modulating, vasodilatative, anti-aggregant, antiarrhythmic, antianxiety, antidepressant and hypnogenic.

Keywords:

melatonin, acute coronary syndrome

Выделяют центральное (эпифиз – около 80%) и периферическое [слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), корковый слой почек и др., продукция мелатонина (МТ) в которых не зависит от освещенности] звено МТ-продуцирующих клеток [1–8]. Секреция МТ подчинена циркадианному ритму (ЦР), который зависит от освещенности [2–4, 7–8]. У взрослого человека за сутки образуется около 28,8 мкг МТ [4]. Его концентрация в крови ночью в 10–30 раз больше, чем днем, причем пик активности приходится на 1–3 ч ночи [1, 4, 5, 7, 9]. Значение имеет не только его уровень

в крови, но и продолжительность ночной секреции. МТ является индолным производным серотонина и продуцируется с участием ферментов М-ацетилтрансферазы и гидроксиндол-0-метилтрансферазы [4–5]. Сразу после синтеза МТ секретируется в системную циркуляцию: он обнаруживается в моче, слюне, жидкостях репродуктивной системы, органах ЖКТ [3, 4, 8]. Транспортной формой МТ является сывороточный альбумин. После освобождения от связи с альбумином МТ связывается с рецепторами, активируя свои мембранные (МТ₁ и МТ₂) и ядерные (МТ₃) рецепторы [4, 5]. Рецепторы МТ₁ обна-

ружены в гипоталамусе, почках, кишечнике, МТ₂ – в сетчатке глаза, различных отделах мозга [4, 5], именно через них устанавливаются ЦР. МТ способен регулировать углеводный и жировой обмен, активность кальциевых каналов [4, 5], а также деятельность сердечно-сосудистой системы (ССС) [1, 3, 8, 10–11], т. е. контролировать те функции, нарушение которых ведет к развитию дисметаболизма и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [12]. МТ оказывает влияние на уровень артериального давления [4, 5], сократительность миокарда [13, 14], увеличивает антиоксидантный резерв [4, 5, 15]. Наномолекулярные концентрации МТ запускают МТ₁-рецепторы [мышечный слой коронарной артерии (КА)] [9, 13–16] вазоконстрикция, а более высокий уровень МТ в крови включает вазодилатирующие МТ₂-рецепторы [17] (мышечный слой и эндотелий аорты, КА, миокарда) [2, 4, 5, 15, 18]. Сигнальная цепь действия МТ характеризуется не только рецептор-, но и органоспецифичностью [4]. МТ может действовать и дистанционно [15]. За ночь из организма выводится 60–70% образовавшегося за сутки гормона в виде конъюгатов 6-оксимелатонина с серной (70–80%) или глюкуроновой (5%) кислотой [3, 7].

В исследованиях, в том числе с применением препаратов МТ, было показано его участие в биоритмологической регуляции функций головного мозга, эндокринной и иммунной систем, СССР [8]. J. Arendt (2005) выделяет плейотропные влияния МТ: регуляция сна, обеспечение его качества, температуры тела, уровня тревожности, влияние на формирование некоторых заболеваний, например нарушений сердечного ритма [18], и замедление процесса старения [1, 7]. Имеются данные об антиоксидантных, иммуномодулирующих, стресспротективных свойствах гормона [1, 2, 4, 5, 7, 8]. МТ может рассматриваться как агент, активно влияющий на микроциркуляцию, пролиферативные процессы, цитопротекцию [4, 5].

С.И. Рапорт и соавт. показали, что у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) продукция МТ ночью снижается, кроме того, особенно низким уровень МТ становится во время приступа стенокардии [4, 5]. Известно, что акрофаза приступов стенокардии и острых форм ИБС чаще отмечается в ранние утренние часы. Выявлено, что циркадианные колебания вегетативного тонуса, ритмов сердца определяют периодический характер кардиальных аритмий [19]. Было показано, что у пациентов с ИБС низкий уровень продукции мелатонина, особенно с высоким риском инфаркта миокарда и/или внезапной смерти [16]. В экспериментальной работе А. Domínguez-Rodríguez и соавт. (2010) показано вмешательство МТ в экспрессию часовых генов сердечной мышцы и сосудистой стенки и модулирование их ЦР [20].

В литературе представлены данные о вазопрессорных (при шоке) [5, 19] и вазодилаторных эффектах МТ [4, 5, 16, 17, 19].

Научные данные за последние 20 лет показали, что мелатонин оказывает положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему [16]. По данным литературы, МТ ингибирует агрегацию тромбоцитов, способен тормозить апоптоз [4, 5], снижает частоту сердечных со-

кращений (ЧСС), купирует болевой синдром, сокращает размеры инфаркта миокарда (ИМ) [8], уменьшает частоту появления и тяжесть желудочковых нарушений ритма [8], снижает летальность при ССЗ [4, 5, 8, 15, 21–23].

Продукция МТ снижена у пожилых [3–5, 15], при ИБС [4, 5], в большей степени у больных стенокардией покоя [4, 5, 8], при Х-стенокардии, ИМ [16, 20]; у лиц с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) [24] и др. [4]. Содержание МТ выше у лиц с метаболическим синдромом (МС) в сочетании с ИБС; при этом получена достоверная положительная корреляция между уровнем МТ и наличием гипертрофии левого желудочка, ИБС, а также перенесенным в прошлом ИМ [15].

Данные о продукции МТ при острых формах ИБС противоречивы. С.А. Сендецкая, изучая содержание МТ у больных с ИМ, показала его увеличение при данной патологии, с наибольшим уровнем при длительном и выраженном болевом синдроме [3]. L. Girotti и соавт. (2000) [4, 5], Н.К. Малиновская и соавт. (2004) показали, что чем тяжелее форма ИБС, тем ниже уровень МТ [4].

В исследовании А. Domínguez-Rodríguez и соавт. (2012) у больных с ИМ ($n=161$), перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство, были оценены параметры эхокардиографии при выписке из больницы (3–7-е сутки от начала болезни) и через 12 мес наблюдения. При увеличении конечного диастолического объема левого желудочка (ЛЖ) на 20% и более через 12 мес наблюдения по сравнению с исходным уровнем диагностировали ремоделирование ЛЖ. Сывороточные концентрации МТ определяли в стационаре, в течение светового периода. Из 161 пациента у 24 (14,9%) было диагностировано ремоделирование ЛЖ. Они имели более низкие уровни МТ при включении в исследование [9,96 (8,28–11,03) по сравнению с больными без развития ремоделирования ЛЖ ($n=137$) – 16,74 (13,77–19,59) пг/мл; $p<0,0001$]. Многофакторный анализ показал, что уровни мелатонина [отношение шансов (ОШ) = 2,10; 95% ДИ 1,547–2,87; $p<0,001$] были независимым предиктором ремоделирования ЛЖ в течение года наблюдения. По данным ROC-анализа площадь под кривой (AUC) для уровней МТ составила 0,959 (95% ДИ 0,93–0,98); $p<0,0001$. Это первое исследование, показавшее связь между содержанием МТ и ремоделированием ЛЖ после ИМ [25].

Количество МТ зависит от тяжести ХСН [8]. Данные литературы о влиянии β -адреноблокаторов на секрецию МТ противоречивы [4, 5, 8]. По некоторым данным, продукция МТ снижается при применении клонидина [3], блокаторов кальциевых каналов [3–5]. Показано дозозависимое (от 2 до 6 мг перед сном) потенцирующее влияние МТ на действие некоторых антигипертензивных и антиангинальных средств в составе комбинированного лечения у больных артериальной гипертензией [115, 226] и ИБС [стабильная стенокардия II–III функционального класса, постинфарктный кардиосклероз с ХСН II–III функционального класса (ФК)] [3, 8, 15]. В группе комплексного лечения улучшение клинической симптоматики проявлялось достоверным снижением количества ангинозных приступов и их продолжительно-

сти, уменьшением потребности в короткодействующих нитратах, увеличением толерантности к физической нагрузке и улучшением результатов теста 6-минутной ходьбы. По данным эхокардиографии, достоверно увеличивалась фракция выброса, было выявлено меньше участков нарушения локальной сократимости в виде гипокинезии, получено увеличение скорости раннего диастолического наполнения. По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) установлено уменьшение количества эпизодов депрессии сегмента ST, а также их суммарной продолжительности и амплитуды, сокращение количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол [3, 8, 15].

Ряд исследований показал, что у пациентов с тяжелой ХСН (ФК II–III по NYHA) ночная секреция МТ в крови отрицательно коррелирует с уровнем пептида органического поражения сердца (NT-proBNP). Полагают, что уменьшение концентрации МТ может быть результатом торможения его синтеза из-за активации нейрогормональных систем при ХСН (особенно гиперактивности адренергической системы) [26]. В работе L. Girotti (2003) продемонстрировано, что уровень МТ в моче у больных с ХСН в среднем в 3 раза ниже, чем у здоровых обследуемых [24]. При этом отмечено отсутствие статистически значимых различий между уровнем МТ в моче у пациентов с острой сердечной недостаточностью и ХСН. Ю.В. Лискова и соавт. (2015) отмечают, что снижение уровня МТ у пациентов с ХСН, вероятно, может играть важную роль в ее ранней диагностике [27]. В то же время прогностическое значение уровня VNP при остром коронарном синдроме (ОКС) требует уточнения. Также непонятны связи МТ и NT-proBNP при ОКС.

Ранее в работах изучали иммунологический сдвиг при острых формах ИБС [16]. Существует мнение, что риск развития ОКС и его осложнений опосредован дисбалансом между про- и противовоспалительными медиаторами воспалительной реакции, так как установлено, что именно они играют ключевую роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки (АСБ). В качестве феномена дестабилизации АСБ и ее уязвимости описан феномен, названный «эффект Януса»: провоспалительные и проатерогенные интерлейкины (ИЛ-1, -6, -8, -12 и др.) усиливают неоангиогенез в ишемизированных сегментах АСБ, а противовоспалительные и антиатерогенные факторы могут ингибировать неоваскуляризацию. Выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов с максимальными величинами у больных с кардиоваскулярными осложнениями [28] и снижение уровня противовоспалительных цитокинов в большей степени при дестабилизации ИБС и при развитии осложнений. Получены глубокие изменения в иммунной системе у больных с ОКС. МТ способен как угнетать, так и стимулировать иммунную систему [23]. *In vitro* продемонстрирован стимулирующий эффект МТ на секрецию и активность ИЛ-1, -2 и -6 [5, 28]. Взаимосвязь продукции МТ с другими цитокинами, в том числе в клинических исследованиях, не изучали.

Группа ученых провела клинические испытания фазы II (ClinicalTrials.gov.NCT00640094) многоцентрового ран-

доминированного контролируемого исследования с МТ, который вводили внутривенно и интракоронарно для изучения его способности уменьшать размер ИМ у пациентов (ИМпST) с первичным чрескожным вмешательством (ЧКВ). Независимо от пути введения (перорально, внутривенно или подкожно), экзогенный МТ быстро распределяется по всему организму, он пересекает все морфофизиологические барьеры и входит в кардиомиоциты с легкостью. Самые высокие внутриклеточные концентрации МТ находятся на митохондриальном уровне. Это особенно важно, так как митохондрии являются основным местом генерации свободных радикалов и окислительного стресса. Предложено рассматривать МТ в качестве кардиопротектора у больных с ИМ при проведении ЧКВ для уменьшения повреждения кардиомиоцитов при развитии реперфузионной ишемии [9].

Получены данные о влиянии МТ на все фазы фиброза. Показано, что МТ снижает выраженность фиброза во многих органах: в сердце, печени, легких, почках и др. Понимание защитной роли МТ против фиброза способствует разработке и проведению дальнейших экспериментальных исследований, связанных с МТ и фиброзной реакцией, и прольет свет на потенциальное лечение фиброза [29].

Каждый из компонентов МС является самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска, а их сочетание значительно увеличивает вероятность развития атеросклеротических осложнений. Показано, что не только гиперхолестеринемия, преимущественно за счет повышенного уровня липопротеинов низкой плотности, но и в первую очередь гипертриглицеридемия (ТГ) [30], а также сниженный уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) играют важную роль в развитии ИБС и независимо ассоциируются с коронарным атеросклерозом. Данные о влиянии МТ на уровень глюкозы, липидов, их взаимосвязь, в том числе у больных с ОКС, противоречивы [4, 15]. МТ стимулирует поглощение глюкозы тканями и депонирование гликогена [3, 4, 8, 15]. Имеются сведения об участии МТ в жировом обмене [15]. Получено снижение уровня ЛПВП и повышение уровня ТГ у лиц, работающих в ночные смены [12], что может свидетельствовать о роли десинхроноза (нарушение продукции МТ) в развитии дислипидемии. По данным литературы, МТ может снижать уровень общего холестерина (ОХс). E. Sewerynek (2002) указывает на обратную корреляционную зависимость между уровнем ОХс и МТ [4, 5]. Компенсаторное повышение МТ в ответ на гипергликемию и дислипидемию рассматривается в качестве раннего диагностического маркера МС. У пациентов, имеющих снижение секреции МТ, риск развития МС достоверно выше, чем у не имеющих такового [31].

В исследованиях была доказана негативная роль гипергликемии у больных с ОКС независимо от наличия у них сахарного диабета. Уровень глюкозы в крови натощак по прогностической значимости уступает постпрандиальной гликемии [32]. В то же время ЦР уровня глюкозы и влияние МТ на данный показатель изучали лишь в экспериментальных работах [4, 5, 15].

Выявлено изменение уровня МТ у пациентов с МС, имеющих различные нарушения обмена углеводов и ли-

пидов [2, 15, 31]. Известно, что в островках поджелудочной железы экспрессируются MT_1 - и в меньшей степени MT_2 -рецепторы [33]. Экспрессия MT_1 -рецепторов свойственна главным образом α -клеткам, MT_2 -рецепторы обнаружены в β -клетках [33, 34]. MT -рецепторы активизируют тирозинкиназу, которая определяет чувствительность инсулиновых рецепторов [31].

Влияние MT на секрецию инсулина неоднозначно [33]. Тормозящее влияние MT на продукцию инсулина связано с ингибированием цАМФ- и цГМФ-зависимых путей, а стимулирующее влияние опосредовано через G (q) – протеины, фосфолипазу C и IP [33]. Существует мнение о реципрокных отношениях между MT и инсулином: MT модулирует эндокринную функцию поджелудочной железы, а ее патология и уровень инсулина в плазме отражаются на секреции эпифизарного MT [34].

Снижение продукции MT в процессе старения, при поочередной работе (яркое освещение в течение ночи) вызывает резистентность к инсулину, непереносимость глюкозы, нарушение обмена веществ, развитие десинхроноза и приводит к ожирению [13]. MT признан естественным антиоксидантом, он обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, способен сдвигать фазу суточной секреции инсулина через модуляцию экспрессии часовых генов в поджелудочной железе [15, 34]. Антидиабетическая функция MT на клеточном и системном уровне определяется влиянием MT на процессы перекисного окисления липидов и уровень свободных радикалов. Состояние хронического слабовыраженного воспаления характерно и для МС, что может определять развитие осложнений и/или отражать наличие присоединившейся патологии, свидетельствуя о неблагоприятном прогнозе у таких пациентов [35]. Антиоксидантные свойства MT позволяют думать о его компенсаторном повышении на фоне активности реакций свободнорадикального окисления и эндотелиальной дисфункции при МС [2]. Большинство данных о влиянии MT на углеводный обмен получено в экспериментальных работах, поэтому изучение данного вопроса в клинических исследованиях по-прежнему актуально.

Калий (K^+) как потенциалобразующий ион необходим для обеспечения электрической стабильности миокарда [36]. Отсутствие дискалиемии клинически нашло отражение в благоприятном течении ИМ [36]. По данным литературы, диснатриемия – предиктор краткосрочной и долгосрочной смертности [37, 38]. Многие процессы зависят от внутриклеточного кальция (Ca^{2+}), такие как ферментативные реакции, активация рецепторов, сокращение мышц, сократительная способность сердечной мышцы, а также агрегация тромбоцитов [39]. По данным литературы, MT регулирует поступление Ca^{2+} и K^+ в клетку посредством регуляции активности Ca^{2+} -каналов и Ca^{2+} -активируемых K^+ каналов клеточных мембран. На освобождение Ca^{2+} из внутриклеточного депо MT не влияет. Неспецифические эффекты MT могут реализовываться через прямое взаимодействие с кальмодулином, ингибирование Ca^{2+} -каналов или стимуляцию кальциевого насоса в кардиомиоцитах [15].

Доказана предикторная способность различных параметров ХМ ЭКГ для выявления лиц с повышенным риском внезапной сердечной смерти. Изменения функционального состояния ССС, определяемые по вариабельности ритма сердца (ВРС) и проявляющиеся преимущественно в усилении симпатических влияний, имеют четкую корреляционную связь с циркадианными показателями суточной продукции MT [15]. Курсовой прием MT стабилизировал показатели вегетативной регуляции ССС в виде сдвига в сторону парасимпатического отдела при контроле ВРС у пожилых пациентов [5, 15].

Известно, что даже транзиторное нарастание содержания креатинина в сыворотке крови значительно усугубляет течение основной кардиальной патологии, одновременно увеличивая частоту осложнений и риск смерти, и, наоборот, снижение сократительной функции миокарда отрицательно отражается на работе почек [40]. ОКС – фактор риска развития острого повреждения почек (ОПП), которое является одним из прогностически значимых осложнений ОКС [41, 42], ассоциировано с неблагоприятным краткосрочным [42] и отдаленным прогнозом. В экспериментальной работе G. Sener и соавт. (2002) показана способность MT снижать окислительное повреждение почек, вызванное ишемией [43]. У больных с ХБП показаны плейотропные эффекты MT , который оказывает антигипертензивное, противовоспалительное, антиапоптотное и антиремоделирующее действие, что было связано с уменьшением протеинурии, повреждения паренхиматозных клеток и фиброза [44].

По данным литературы, продукция MT снижается у пациентов, страдающих депрессией [3–5]. Данные о хронобиологической природе депрессии обобщены в ряде публикаций [45]. Колебания настроения у больных депрессией на протяжении суток известны давно, при этом отмечается также нарушение суточных ритмов экскреции электролитов, температуры тела, ЧСС, динамики выработки гормонов. MT оказывает транквилизирующее действие, влияет на качество сна [3–5, 18]. Кроме того, параллельно с нормализацией сна (MT корректирует фазовый сдвиг ЦР) [18] отмечено уменьшение тревожности [19, 46]. Таким образом, назначение MT может быть хорошим средством против депрессии [5]. Кроме того, MT повышает болевой порог [46].

В настоящее время продолжается дискуссия о причинах снижения продукции MT при атеросклерозе. Ряд авторов рассматривают данный феномен как результат компенсаторной реакции потребления MT , учитывая его антиоксидантные свойства, способность к торможению миграции нейтрофилов в очаг поражения, подавление секреции активных факторов воспаления иммунокомпетентными клетками, торможение агрегации тромбоцитов, улучшение микроциркуляции в очаге поражения [47]. При наличии атеросклероза повышенное потребление MT может приводить к истощению ферментных систем синтеза с последующим снижением его продукции в интервале времени, когда в физиологических условиях отмечается пик эпифизарной секреции MT [48]. В то же время нельзя исключать наличие взаимосвязи индивидуальных осо-

бенностей секреции МТ и связанной с ними предрасположенности к ССЗ [47]. Возможно, на уровень серотонина (предшественника МТ) может оказывать влияние терапия, в частности дезагрегантами и статинами [49].

Различия в содержании МТ связывают с генетической составляющей (в том числе у разных хронотипов – «жаворонков», «сов», «голубей»), «мелатониновыми типами» (гипо-, нормо- и гипер-), физиологической потребностью в продолжительности сна («мало-» и «многоспящие») [7].

Хотя роль МТ в организме человека окончательно не ясна, некоторые его свойства убедительно доказаны. Таким образом, доступные данные литературы дают основание говорить об участии МТ во многих звеньях регуляции гомеостаза в качестве системного фактора. Биоритмо-

гическая, антиоксидантная, иммуномодулирующая, вазодилатирующая, антиагрегантная, противоаритмическая, противотревожная, антидепрессивная и гипногенная активность, а также нетоксичность МТ делают его привлекательным для практического использования [14, 50].

Однако эффекты экзогенного МТ не всегда совпадают с ожидаемыми результатами, что, возможно, связано с разными хронотипами [7, 21]. Опыт современной хронобиологии свидетельствует о том, что учет параметров ЦР имеет особое значение для понимания патогенетических механизмов и принципов фармакотерапии ССЗ [19]. Дальнейшее изучение представленных фактов позволит выработать практические рекомендации по использованию МТ в клинической практике у больных с разными формами ИБС.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород:

Михайлова Зинаида Дмитриевна – кандидат медицинских наук, доцент, консультант

E-mail: zinaida.mihailowa@yandex.ru

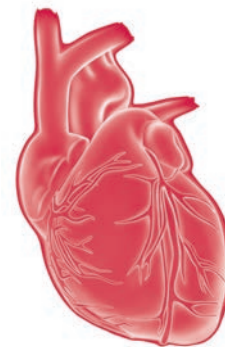
Шаленкова Мария Алексеевна – доктор медицинских наук, доцент

E-mail: mshalenkova@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакшеев В.И., Коломеец Н.М. Мелатонин в системе нейроморальной регуляции у человека. Ч. I // Клин. мед. 2011. Т. 89, № 1. С. 4–10.
2. Гриненко Т.Н., Баллюзек М.Ф., Кветная Т.В. Мелатонин как маркер выраженности структурно-функциональных изменений сердца и сосудов при метаболическом синдроме // Клин. мед. 2012. Т. 90, № 2. С. 30–34.
3. Заславская Р.М., Шакирова А.Н., Лилица Г.В., Щербань Э.А. Мелатонин в комплексном лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями : монография. М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2005. 192 с.
4. Мелатонин в норме и патологии / под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.К. Малиновской, В.Н. Анисимова. М. : Медпрактика-М, 2004. 308 с.
5. Мелатонин: теория и практика / А.Ю. Беспярых, В.Я. Бродский, О.В. Бурлакова [и др.] ; под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Голиченкова. М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2009. 100 с.
6. Рапопорт С.И., БреусТ.К. Мелатонин как один из важнейших факторов воздействия слабых естественных электромагнитных полей на больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Ч. I // Клин. мед. 2011. Т. 89, № 3. С. 9–14.
7. Цфасман А.З. Мелатонин: нормативы при различных суточных режимах профессиональные аспекты в патологии: монография. М. : МИИТ, 2015. 64 с.
8. Эффективность метаболической терапии пожилых больных ишемической болезнью сердца: монография / Р.М. Заславская, Г.В. Лилица, Э.А. Щербань [и др.]. 2-е изд., доп. и перераб. М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2010. 316 с.
9. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Reiter R.J. Cardioprotection and pharmacological therapies in acute myocardial infarction: Challenges in the current era // World. J. Cardiol. 2014. Vol. 6, N 3. P. 100–106.
10. Vazan R., Styk J., Beder L., Pancza D. Effect of melatonin on the isolated heart in the standart perfusion condition and in the conditions of calcium paradox // Gen. Physiol. Biophys. 2003. Vol. 22. P. 41–50.
11. Vazan R., Beder I., Styk J. Melatonin and the heart // Cesk. Fysiol. 2004. Vol. 53. P. 29–33.
12. Джериева И.С., Волкова Н.И., Рапопорт С.И. Мелатонин как регулятор метаболических процессов // Клин. мед. 2012. Т. 90, № 10. С. 27–30.
13. Cipolla-Neto J., Amaral F.G., Afeche S.C. et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review // J. Pineal Res. 2014. Vol. 56, N 4. P. 371–381.
14. Reiter R.J., Tan D.X., Galano A. Melatonin: exceeding expectations // Physiology (Bethesda). 2014. Vol. 29, N 5. P. 325–333.
15. Хронобиология и хрономедицина : руководство / под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Фролова, Л.Г. Хетагуровой. М. : Медицинское информационное агентство, 2012. 480 с.
16. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Reiter R.J. Clinical aspects of melatonin in the acute coronary syndrome // Curr. Vasc. Pharmacol. 2009. Vol. 7, N 3. P. 367–373.
17. Srinivasan V., Smits M., Spence W. et al. Melatonin in mood disorders // World J. Biol. Psychiatry. 2006. Vol. 7, N 3. P. 138–151.
18. Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects // J. Biol. Rhythms. 2005. Vol. 20. P. 291–303.
19. Арушанян Э.Б. Современные представления о происхождении циркадианных колебаний деятельности сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии // Клин. мед. 2012. Т. 90, № 4. С. 11–17.
20. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Sanchez-Sanchez J.J. et al. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease // J. Pineal Res. 2010. Vol. 49, N 1. P. 14–22.
21. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин и деятельность сердечно-сосудистой системы. Сообщение 2. Влияние мелатонина на сердечную деятельность в норме и при патологии // Мед. вестн. Северного Кавказа. 2011. Т. 22, № 2. С. 90–95.

22. Арушанян Э.Б. Обезболивающие свойства эпифизарного мелатонина // Экспер. и клин. фармакология. 2012. Т. 75, № 8. С. 44–48.
23. Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Противовоспалительные возможности мелатонина // Клин. мед. 2013. Т. 91, № 7. С. 18–22.
24. Girotti L., Lago M., Ianovsky O. et al. Low urinary 6-sulfatoxymelatonin levels in patients with severe congestive heart failure // Endocrine. 2003. Vol. 22, N 3. P. 245–248.
25. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Arroyo-Ucar E., Reiter R.J. Decreased level of melatonin in serum predicts left ventricular remodelling after acute myocardial infarction // J. Pineal. Res. 2012. Vol. 53, N 3. P. 319–323.
26. Dzida G., Prystupa A., Lachowska-Kotowska P. Alteration in diurnal and nocturnal melatonin serum level in patients with chronic heart failure // Ann. Agric. Environmental. Med. 2013. Vol. 20, N 4. P. 745–748.
27. Лискова Ю.В., Столбова М.В., Стадников А.А. Нейроэндокринные маркеры хронической сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования // Соврем. пробл. науки и образования. 2015. № 5. С. 319. URL: <http://www.science-education.ru/>
28. Белоконова К.П., Бичан Н.А. Провоспалительные цитокины при различных осложнениях инфаркта миокарда // Вестн. Урал. мед. акад. науки. 2012. № 4 (41). С. 87.
29. Hu W., Ma Z., Jiang S. et al. Melatonin: the dawning of a treatment for fibrosis? // J. Pineal Res. 2016. Vol. 60, N 2. P. 121–131.
30. Титов В.Н., Хохлова Н.В., Ширяева Ю.К. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе // Клин. мед. 2013. Т. 91, № 3. С. 15–24.
31. Джериева И.С., Волкова Н.И., Давиденко И.Ю. Дисбаланс секреции мелатонина как дополнительная причина нарушенный углеводного обмена // Кубан. науч. мед. вестн. 2012. № 1. С. 36–39.
32. Аметов А.С., Кулиджанян Н.К. Сахарный диабет — независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Тер. арх. 2012. Т. 84, № 8. С. 91–94.
33. Коненков В.И., Климонтов В.В., Мичурина С.В. и др. Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения // Сахарный диабет. 2013. № 2(59). С. 11–16.
34. Арушанян Э.Б. Мелатонин и сахарный диабет (обзор современных экспериментальных данных) // Пробл. эндокринологии. 2012. Т. 58, № 3. С. 35–40.
35. Свеклина Т.С., Таланцева М.С., Барсуков А.В. Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза // Клин. лаб. диагностика. 2013. № 3. С. 7–10.
36. Комарова Л.Г., Алексеева О.П. Саливалогиа : монография. Н. Новгород : Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2006. 180 с.
37. Щекочихин Д.Ю., Копылов Ф.Ю., Козловская Н.Л., Сыркин А.Л. Гипонатриемия при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 2014. Т. 54, № 6. С. 63–66.
38. Kovesdy C.P. Significance of hypo- and hypernatremia in chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. 2012. Vol. 27, N 3. P. 891–898.
39. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 10.1: Life-Threatening Electrolyte Abnormalities // Circulation. 2005. Vol. 112. P. 121–125.
40. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. М. : МИА, 2015. 488 с.
41. Зайцева В.П., Нанчикеева М.Л., Козловская Л.В. и др. Возможности современной диагностики острого почечного повреждения у больных острым коронарным синдромом // Клин. нефрология. 2015. № 2–3. С. 11–16.
42. Мензоров М.В., Шутова А. М., Макеева Е.Р. и др. Сложности диагностики острого повреждения почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Тер. арх. 2014. Т. 86, № 4. С. 25–29.
43. Sener G., Sehirlı A.O., Keyer-Uysal M. et al. The protective effect of melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in the rat // J. Pineal Res. 2002. Vol. 32. P. 120–126.
44. Hrenak J., Paulis L., Repova K. et al. Melatonin and renal protection: novel perspectives from animal experiments and human studies (review) // Curr. Pharm. Des. 2015. Vol. 21, N 7. P. 936–949.
45. Арушанян Э.Б. Хронобиология депрессии: роль супрахиазматических ядер гипоталамуса и часовых генов // Журн. неврол. и психиатр. 2011. Т. 111, № 5. С. 96–103.
46. Курганова Ю.М., Данилов А.Б., Горячев Д.В. Мелатонин и боль // Журн. неврол. и психиатр. 2014. Т. 114, № 6. С. 31–37.
47. Антропов А.В., Кветная Т.В., Козлов К.Л. Особенности секреции мелатонина при атеросклерозе // Научные ведомости Белгород. гос. ун-та. Сер.: Медицина. Фармация. 2011. Т. 16, № 22-1. С. 10–14.
48. Рапопорт С.И., Малиновская Н.К. Мелатонин и сердечно-сосудистая система. Терапевтические возможности мелатонина при артериальной гипертензии // Рус. мед. журн. Кардиология. 2010. Т. 18, № 3. С. 40–45.
49. Незнатов Н.Г., Козлова С.Н., Мазо Г.Э и др. Коморбидность депрессивных расстройств и ишемической болезни сердца: общие аспекты патогенеза // Журн. неврол. и психиатр. 2015. Т. 115, № 5. С. 20–26.
50. Жукова Ю.В., Вараксин Н.А., Дружинина Ю.Г. и др. Продукция цитокинов мононуклеарами крови у пациентов с острым коронарным синдромом // Новости «Вектор-Бест». 2013. № 2 (68). С. 9–12.



Эволокумаб: инновационные возможности снижения холестерина липопротеидов низкой плотности, липопротеида (а) и управления сердечно-сосудистым риском

Коновалов Г.А.¹,
Бажан С.С.²

¹ Центр диагностики и инновационных медицинских технологий МЕДСИ, Москва

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», Новосибирск

Несмотря на доказанную эффективность статинов, на фоне терапии ими часто невозможно достичь целевых значений концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), особенно у пациентов групп очень высокого и высокого риска. Как правило, с данной проблемой сталкиваются пациенты с непереносимостью статинов или пациенты с семейной гиперхолестеринемией. Таким образом, сохраняется потребность в дополнительных эффективных средствах, обеспечивающих снижение концентрации ХС ЛПНП. Эволокумаб – первый зарегистрированный в мире и в Российской Федерации (под торговым названием Репата) представитель нового класса ингибиторов PCSK9. Данный препарат представляет собой моноклональное антитело, ингибирующее пропротеинконвертазу субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9), которая связывается с рецепторами ЛПНП печени и нарушает их нормальную рециркуляцию за счет их разрушения. В исследованиях III фазы было показано, что эволокумаб, вводимый подкожно, при использовании в монотерапии или при добавлении к статинам, обеспечивает значительное дополнительное снижение уровней холестерина ЛПНП (до –75%), ЛП (а) (до –36%) и триглицеридов (до –30%). Более того, профиль безопасности препарата в ходе исследований был сопоставим с контрольной группой.

Тем не менее клиницистов интересовали данные о влиянии эволокумаба на атеросклеротический процесс в сосудах и, главное, на тяжелые сердечно-сосудистые события. Ответы на эти, а также на ряд других вопросов были получены в увидевших свет в ноябре 2016 г. и в марте 2017 г. результатах исследований GLAGOV и FOURIER соответственно.

В статье резюмированы данные основных клинических исследований эволокумаба, а также приведен опыт его применения в повседневной клинической практике авторов.

Ключевые слова:

гиперхолестеринемия, гипер-ЛП (а), гиполипидемическое средство, пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9-го типа, PCSK9, эволокумаб

Evolocumab: innovative opportunities for LDL-C AND LP (a) lowering and cardiovascular risk management

Konovalev G. A.¹,
Bazhan S. S.²

¹ Center of Diagnosis and Innovative Medical Technologies
«MEDSI», Moscow

² Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk

Despite proven effectiveness of statin therapy the target values of low density lipoproteins (LDL-C) are often not achieved on the therapy, especially in high- and very high-risk patients. Patients with statin intolerance and patients with familial hypercholesterolemia are most often faced with this problem. Thus, there remains a need for additional effective agents for reducing LDL cholesterol concentration. Evolocumab is the first approved representative of a new PCSK9 inhibitors class. The medicine is a monoclonal antibody that inhibits proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), which binding to LDL receptors in the liver and disrupts their normal recycling by their destruction. In phase III studies it was shown that subcutaneously injected evolocumab when used in monotherapy or on top of statins provides significant additional lowering of LDL-C (up to –75%), LP (a) (up to –36%) and triglycerides (up to –30%). Moreover, the safety profile in the clinical trials was comparable with a control group. Nonetheless, clinicians were interested in data on the effect of evolocumab on atherosclerosis in blood vessels and most importantly on major cardiovascular events. Answers to these, as well to a number of other questions, were received in November 2016 and in March 2017 in the results of GLAGOV and FOURIER studies, respectively. The data of the main clinical trials of evolocumab were summarized in the article, the authors' experience of evolocumab treatment in routine clinical practice is also provided.

Keywords:

hypercholesterolemia, hyper-LP (a), lipid-lowering agents, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9, evolocumab

Статины являются препаратами первой линии в лечении заболеваний, обусловленных атеросклерозом [1]. Это связано с тем, что они показали свою эффективность не только в снижении уровня атерогенных липидов плазмы и регрессе коронарного атеросклероза, но и, что самое важное, в снижении риска развития основных сердечно-сосудистых событий как при первичной, так и при вторичной профилактике [2]. Тем не менее существуют вопросы, которые обуславливают необходимость поиска новых гиполипидемических средств:

- сохраняющийся остаточный сердечно-сосудистый риск (ССР) на фоне терапии статинами [3];
- недостаточный гиполипидемический эффект статинов. Как было показано в клинических исследованиях, на фоне приема высоких доз статинов только 70% пациентов достигают целевого уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) <1,8 ммоль/л [4]. В реальной клинической практике доля пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, еще ниже – 21% [5].

Наиболее остро эти вопросы стоят при лечении пациентов с очень высоким ССР, у которых на фоне приема статинов не достигаются целевые уровни ХС ЛПНП или продолжается прогрессирование атеросклероза. Кроме того, поиск новых гиполипидемических средств актуален для пациентов с исходно очень высоким уровнем ХС, например, при семейной гиперхолестеринемии (СГХС), а также для лиц с непереносимостью статинов.

Кроме того, в последние годы были получены новые доказательства того, что концентрация ХС ЛПНП является единственным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистой патологии, снижение которого за счет использования лекарственной терапии не ассоциируется с достижением порога, ниже которого отмечается повышение риска неблагоприятных исходов – концепция «чем ниже, тем лучше» [6].

Таким образом, новые гиполипидемические средства должны обеспечивать максимальное снижение уровня ХС ЛПНП для максимального уменьшения ССР. В этой связи появление принципиально нового как по своей структуре, так и по механизму действия класса препаратов из группы ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 – PCSK9) открыло уникальные возможности в лечении пациентов с высоким и очень высоким ССР.

ИНГИБИТОРЫ PCSK9 КАК ПРИМЕР ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

В 2003 г. в работе Abifadel и соавт. впервые было показано, что наличие мутаций, обуславливающих повышение активности неизвестного ранее белка PCSK9, приводит к развитию СГХС [7]. Позже, в 2005–2006 гг. при анализе эпидемиологических данных были выявлены мутации PCSK9, напротив, приводящие к снижению уровня ХС ЛПНП и риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [8]. Стало понятно, что PCSK9 играет важную роль в ме-

таболизме ХС у человека. В 2007 г. была опубликована кристаллическая структура PCSK9 [9], в 2009 г. получены данные первых доклинических исследований, показывающих возможность снижения уровня ХС ЛПНП у приматов при ингибировании PCSK9 при помощи моноклональных антител [10], а уже в 2010 г. стартовала масштабная программа клинических исследований с первым полностью человеческим моноклональным антителом эволокумабом. В 2015 г. эволокумаб стал первым препаратом из класса ингибиторов PCSK9, который получил одобрение для клинического применения. Таким образом, всего за 12 лет был пройден путь от идентификации неизвестной ранее молекулы PCSK9 до внедрения в клиническую практику принципиально нового класса гиполипидемических средств – ингибиторов PCSK9, первым представителем которого стал эволокумаб.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЭВОЛОКУМАБА

В норме циркулирующий в плазме крови ХС ЛПНП захватывается гепатоцитами посредством их связывания со специфическим рецептором (Р-ЛПНП). Образовавшийся комплекс ХС ЛПНП – Р-ЛПНП интернализуется в гепатоцит в составе клатриновых пузырьков, которые затем сливаются с эндосомами, где и происходит диссоциация данного комплекса. После диссоциации свободные Р-ЛПНП повторно возвращаются на поверхность гепатоцита, где они связывают и выводят из кровотока новые частицы ХС ЛПНП. Было показано, что PCSK9 регулирует этот циклический процесс, связываясь с Р-ЛПНП на поверхности гепатоцита и маркируя данный рецептор для его последующего разрушения в лизосомах клетки. Число активных Р-ЛПНП и поглощение ХС ЛПНП из кровотока уменьшается, что ведет к росту концентрации холестерина ЛПНП в плазме крови [11]. Ингибирование PCSK9 с помощью полностью человеческого моноклонального антитела эволокумаба не позволяет PCSK9 связываться с Р-ЛПНП и обуславливать его дальнейшее разрушение [10]. Таким образом, эволокумаб увеличивает число активных Р-ЛПНП на гепатоцитах, что ведет к усилению захвата ХС ЛПНП из кровотока и снижению его содержания в плазме крови (рис. 1).

ЭВОЛОКУМАБ: ОТ СНИЖЕНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ ДО УПРАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ (КРАТКИЙ ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Эволокумаб был изучен в обширной программе клинических исследований PROFICIO, которая включала более 35 тыс. пациентов (рис. 2). Стоит отметить, что российские центры принимали активное участие в целом ряде важнейших исследований данной программы.

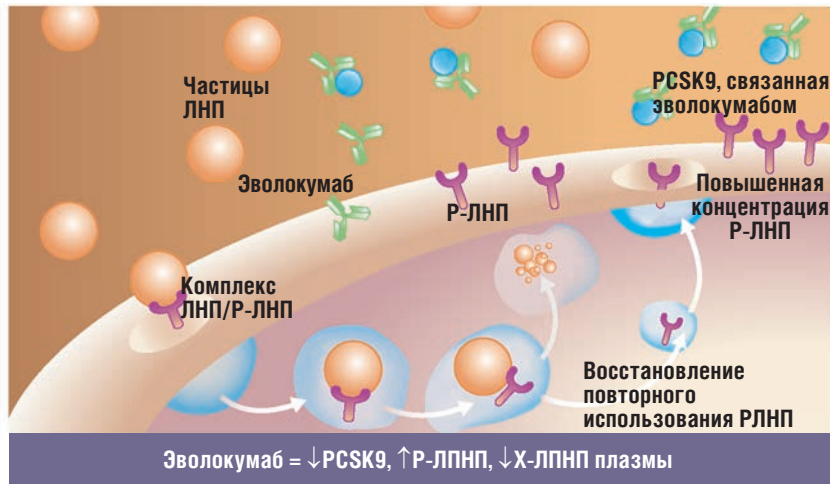


Рис. 1. Механизм действия эволюкумаба

Условно исследования III фазы программы PROFICIO можно разделить на 3 группы, в которых изучалось влияние эволюкумаба на:

- ХС ЛПНП и другие липидные параметры крови;
- атеросклероз коронарных сосудов;
- риск сердечно-сосудистых осложнений при вторичной профилактике.

Кроме того, в программу PROFICIO вошли исследования по длительному наблюдению с целью оценки безопасности препарата.

Рассмотрим результаты основных исследований.

Гиполипидемическая эффективность эволюкумаба

В исследовании LAPLACE-2 изучалась эффективность эволюкумаба (140 мг, подкожно, каждые 2 нед) при его добавлении к терапии аторвастатином, розувастати-

ном или симвастатином, которые применялись в разных по интенсивности режимах дозирования. Было показано, что в комбинации со статинами эволюкумаб дополнительно снижает ХС ЛПНП до 75% по сравнению с терапией только статинами. При этом до 94% пациентов, получавших эволюкумаб, достигали уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л [12]. В исследовании GAUSS-2 эволюкумаб (140 мг, подкожно, каждые 2 нед) назначали пациентам с непереносимостью статинов и в качестве активного контроля применяли эзетимиб. Было показано, что назначение эволюкумаба приводит к снижению уровня ХС ЛПНП на 56%, тогда как эзетимиба – только на 19% [13]. Эффективность эволюкумаба в терапии пациентов с гетерозиготной СГХС изучалась в исследовании RUTHERFORD-2, в котором пациентам с подобранной гиполипидемической терапией (статины ± эзетимиб) дополнительно назначали эволюку-



Рис. 2. Программа клинических исследований PROFICIO с эволюкумабом

маб (140 мг, подкожно, каждые 2 нед) или плацебо. Было показано, что добавление эволокумаба к проводимой гиполипидемической терапии снижает уровень ХС ЛПНП дополнительно на 60% по сравнению с плацебо. В результате 67% участников из группы эволокумаба достигли целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л по сравнению лишь с 2% пациентов, получавших плацебо в дополнение к базисной гиполипидемической терапии [14].

Кроме влияния на ХС ЛПНП, эволокумаб умеренно повышал уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (до +10%) и снижал уровни ХС неЛВП (до -65%), аров (до -59%), триглицеридов (до -30%) и, что очень важно, ЛП (а) (до -36%) [12].

Стабильность и предсказуемость гиполипидемического эффекта эволокумаба были подтверждены в открытом исследовании OSLER-1, в нем же были получены данные по самому длительному на настоящий момент наблюдению (более 4 лет) за пациентами, принимающими ингибиторы PCSK9. Во-первых, в данном исследовании показано отсутствие эффекта рикошета, т.е. в случае прекращения терапии эволокумабом уровень ХС ЛПНП постепенно в течение 12 нед возвращался к первоначальному уровню, не превышая его [15]. Во-вторых, было продемонстрировано, что у лиц, продолжавших прием эволокумаба в течение 4 лет, уровень ХС ЛПНП поддерживался на стабильно низком уровне: через 1 год снижение ХС ЛПНП составило 61%, через 4 года - 57% от исходного уровня (58% у пациентов, которым не меняли базисную гиполипидемическую терапию) [16]. Иначе говоря, показано отсутствие эффекта затухания на фоне длительного приема эволокумаба. В-третьих, не отмечено увеличения частоты нежелательных явлений (НЯ) или появления ранее неизвестных НЯ на протяжении 4 лет терапии эволокумабом.

Таким образом, высокая гиполипидемическая активность эволокумаба продемонстрирована у широкого круга пациентов с умеренным, высоким и очень высоким ССР, с непереносимостью статинов, а также у больных с СГХС. Эффективность препарата сохраняется в течение всего периода лечения и не зависит от индивидуальных характеристик пациентов, начального уровня ХС ЛПНП и типа/дозы статина в стандартной терапии. Особо хочется подчеркнуть возможность эффективного снижения уровня ЛП (а) при применении эволокумаба.

Влияние эволокумаба на коронарный атеросклероз

Исследование GLAGOV было посвящено изучению влияния эволокумаба на объемные параметры атеросклеротической бляшки. В него было включено 970 пациентов с ИБС, рандомизированных в группу эволокумаба (420 мг, подкожно, 1 раз в месяц) или плацебо. Все участники получали базисную терапию статинами, причем почти в 60% случаев в высокоинтенсивном режиме. На этом фоне исходный уровень ХС ЛПНП составлял 2,4 и 2,39 ммоль/л в группе эволокумаба и плацебо соответственно. В начале исследования всем пациентам выполняли внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) коронарных артерий для визуализации параметров атеросклеротической бляшки. Длительность наблюдения составила 78 нед

(1,5 года), после чего выполняли контрольное ВСУЗИ. Относительное снижение ХС ЛПНП в группе эволокумаба составило 59,8%, абсолютное - 1,41 ммоль/л. В результате средний уровень ХС ЛПНП у пациентов, получавших эволокумаб, к 78-й неделе составил 0,95 ммоль/л, тогда как в группе плацебо он практически не изменился. На этом фоне зарегистрировано достоверное снижение как относительного объема атеросклеротической бляшки (PAV) на 1%, так и ее общего объема (TAV) на 4,9 мм³ [17], в отличие от группы пациентов, получавших только терапию статинами, у которых не отмечено статистически значимого изменения обоих параметров. Таким образом, впервые было показано, что добавление ингибитора PCSK9 (эволокумаба) к статинам приводит не только к эффективному снижению ХС ЛПНП, но и к регрессу атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Эффективность применения эволокумаба с целью снижения уровня атерогенных липидов во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений

Исследование FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk - дальнейшее изучение сердечно-сосудистых исходов при ингибировании PCSK9 у лиц с повышенным риском) было разработано для изучения клинической эффективности и безопасности эволокумаба при его добавлении к терапии статином у пациентов с клинически выраженным атеросклерозом. Это плацебо-контролируемое двойное слепое международное исследование в параллельных группах ($n=27\ 564$; 49 стран; 1272 исследовательских центра). Основная гипотеза исследования - показать, что добавление эволокумаба к терапии статином снизит частоту основных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов в возрасте 40-85 лет с клиническими проявлениями заболевания, обусловленного атеросклерозом. К таким заболеваниям относились перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), негемморагический инсульт или симптоматический периферический атеросклероз в анамнезе. Помимо этого, для включения в исследование пациент должен был иметь дополнительно один и более факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также уровень ХС ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л (или ХС неЛПВП $\geq 2,6$ ммоль/л) на фоне терапии аторвастатином (в дозе ≥ 20 мг или эквивалентной дозы другого статина) \pm эзетимиб. На рис. 3 представлен дизайн исследования FOURIER.

Была определена следующая комбинированная **первичная конечная точка**: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация миокарда, а также **ключевая вторичная конечная точка**: сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт.

Средний возраст включенных пациентов составил 62,5 года, большинство (75%) были мужчины. Артериальная гипертензия, сахарный диабет и курение выявлялись у 80, 36 и 28% участников соответственно. Важно, что в исследование вошли пациенты с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов.

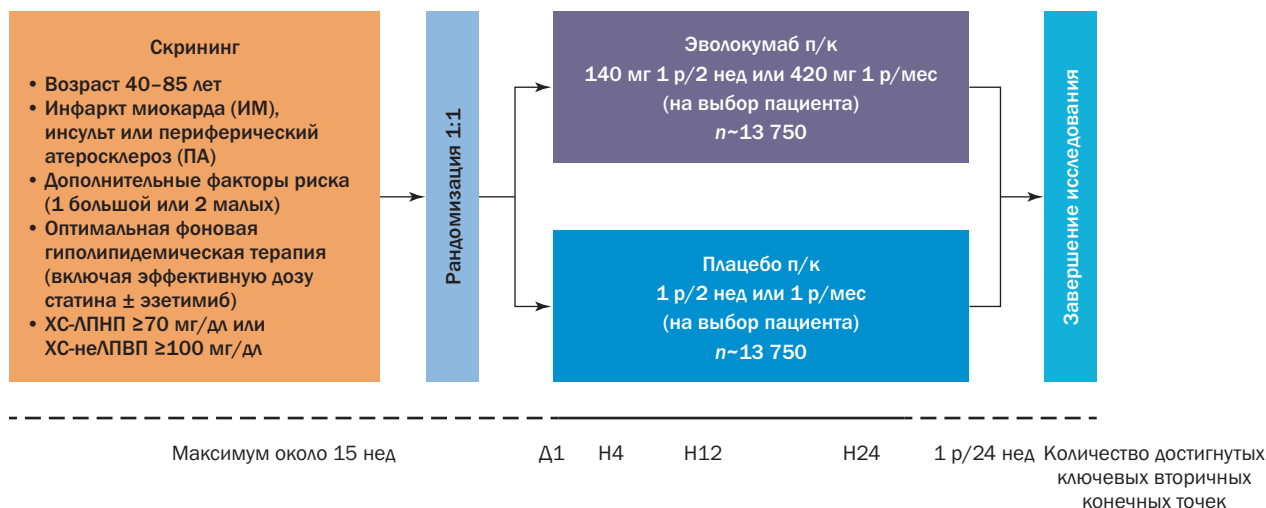


Рис. 3. Дизайн исследования FOURIER

Так, у 81% участников исследования в анамнезе был ИМ, у 19% – негеморрагический инсульт и у 13% – периферический атеросклероз. Пациенты находились на адекватной гиполипидемической терапии: около 69% пациентов получали терапию статинами высокой и около 30% умеренной интенсивности. Кроме того, приблизительно 5% участников дополнительно получали эзетимиб.

Участники, рандомизированные в группу активного лечения, получали эволюкумаб подкожно в дозе 140 мг 1 раз в 2 нед или 420 мг/мес (на выбор пациента), в группе контроля – плацебо 1 раз в 2 нед или 1 раз в месяц (на выбор пациента).

Медиана наблюдения в исследовании составила 2,2 года. Была подтверждена высокая гиполипидемическая эффективность эволюкумаба: уровень ХС ЛПНП снизился на 59% от исходных значений – с 2,4 до 0,78 ммоль/л. Впервые было продемонстрировано положительное влияние терапии эволюкумабом на сердечно-сосудистые исходы. Так, относительный риск развития первичной конечной точки в группе эволюкумаба оказался на 15% ниже, а ключевой вторичной – на 20% ниже, чем в группе плацебо (рис. 4). Наибольший эффект был достигнут в снижении риска фатальных и нефатальных ИМ и инсультов. Так, уже через 1 год наблюдения этот риск снизился на 19%. В дальнейшем эффективность препарата нарастала, и к концу периода наблюдения было показано снижение данного риска на 33% у пациентов, получавших терапию эволюкумабом более года (рис. 5).

Важно подчеркнуть, что эффективность эволюкумаба по предотвращению сердечно-сосудистых событий не зависела от исходных клинико-демографических характеристик пациентов, включая тех, которые на момент начала терапии относились к нижнему квартилю по уровню ХС ЛПНП с медианой 1,9 ммоль/л [18].

Безопасность эволюкумаба

В проведенных исследованиях продемонстрирован хороший профиль безопасности эволюкумаба, сопоставимый с плацебо. Так, согласно объединенному анализу 12 исследований II и III фазы, включавшем 6026 пациентов, частота любых НЯ была 49,6% в группе плацебо и 51,1% в группе

эволюкумаба. Серьезные НЯ регистрировались у 2,1% пациентов на плацебо и у 2,8% – на эволюкумабе. При этом НЯ, приведшие к отмене препарата, были зафиксированы у 2,3 и 1,9% лиц, получавших плацебо и эволюкумаб, соответственно. Необходимо подчеркнуть, что лечение эволюкумабом не ассоциировалось с гепатотоксичностью, НЯ, связанными с мышцами, нейрокогнитивными нарушениями или изменениями углеводного обмена [19]. Кроме того, эволюкумаб не оказывал клинически значимого действия на концентрации витамина Е и стероидных гормонов [20].

Очень важная информация по длительной безопасности эволюкумаба была получена в ходе упоминавшегося выше исследования FOURIER, в котором участвовали 27 500 пациентов с медианой наблюдения 2,2 года. В ходе исследования было показано отсутствие значимых различий как по суммарной частоте любых НЯ, так и серьезных НЯ между группами эволюкумаба и плацебо. Хорошая переносимость препарата подтверждается тем фактом, что частота НЯ, ведущих к прекращению терапии, была очень низкой: в пересчете на год лечения составила 0,76% на эволюкумабе и 0,67% на плацебо [18]. К примеру, в исследовании с эзетимибом аналогичный показатель был равен 1,1% в год [6]. В табл. 1 приведены данные по основным представляющим интерес НЯ. Стоит отметить, хотя номинально реакции в месте инъекции встречались достоверно чаще в группе эволюкумаба, а не в группе плацебо, их частота была низкой и составила 2,1 и 1,6% соответственно.

При применении статинов редко сообщалось о нарушении когнитивных функций. В организованных исследованиях, посвященных этому вопросу, были получены противоречивые результаты [21]. Поэтому для оценки влияния эволюкумаба на нейрокогнитивную функцию в рамках исследования FOURIER было проведено специально запланированное подисследование EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence on coGnitive HeAlth in high cardiovascUlar risk Subjects), куда вошли 1972 человека из участников FOURIER. У них проведен анализ нейрокогнитивной функции с помощью валидированного планшетного метода CANTAB. Срок наблюдения составил 20 мес. Было показано, что терапия эволюкумабом не приводила к ухудшению показателей нейрокогни-

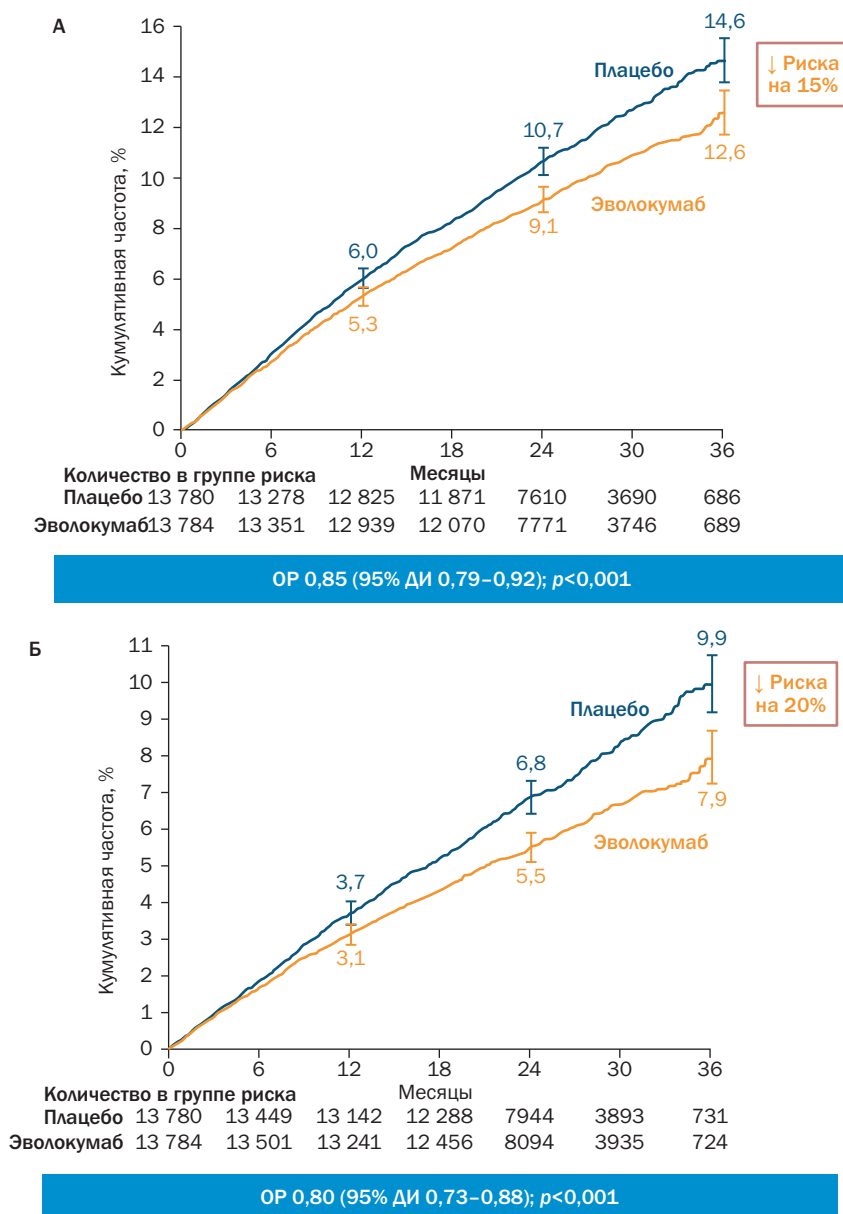


Рис. 4. Влияние эволокумаба на первичную (А) и вторичную (Б) конечные точки: А – первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, коронарная реваскуляризация или госпитализация по причине нестабильной стенокардии); Б – вторичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт)

тивной функции во всем диапазоне достигнутых уровней ХС ЛПНП, включая $<0,65$ ммоль/л [22].

Необходимо подчеркнуть, что высокая безопасность эволокумаба была подтверждена в исследовании OSLER-1, в котором наблюдение за пациентами составило более 4 лет. В частности в очередной раз, теперь уже при длительном наблюдении, было доказано отсутствие иммуногенности у препарата, поскольку не выявлено ни одного случая образования нейтрализующих антител к нему [16]. Это является важной характеристикой эволокумаба, поскольку делает его фармакокинетику предсказуемой, что в частности обуславливает стабильный гиполипидемический эффект, наблюдаемый при его длительном применении.

Таким образом, имеющиеся на настоящий момент данные свидетельствуют о том, что длительное применение эволокумаба безопасно. Выраженный гиполипидемиче-

ский эффект эволокумаба не ассоциируется с нарушениями в нейрокогнитивной сфере, поражением мышечной ткани, изменениями углеводного обмена и стероидогенеза.

Эволокумаб в лечении рефрактерной гиперхолестеринемии: клинические примеры

Недавнее появление в российской клинической практике эволокумаба (под торговым названием Репата) уже позволило накопить некоторый интересный опыт его применения. Ниже приведены данные, которые были получены в ходе применения эволокумаба в клинике МЕДСИ у пациентов с гиперхолестеринемией, а также у ряда пациентов с гипер-ЛП (а).

Инъекции эволокумаба выполняли подкожно в дозе 140 мг каждые 2 нед, они не вызывали неприятных ощущений у пациентов (рис. 6).

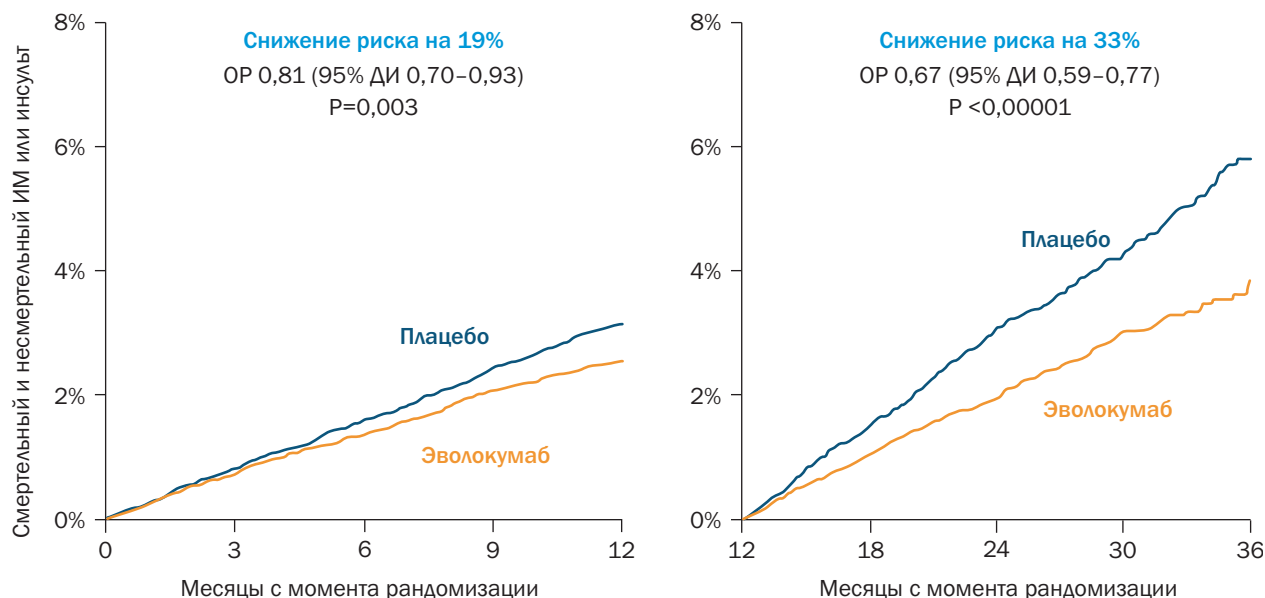


Рис. 5. Влияние эволокумаба на риск возникновения фатального и нефатального инфаркта и инсульта

Таблица 1. Основные нежелательные явления в исследовании FOURIER*

Нежелательные явления, n (%)	Эволокумаб (n=13 769)	Плацебо (n=13 756)
Реакции в месте введения**	296 (2,1)	219 (1,6)
Аллергические реакции	420 (3,1)	393 (2,9)
Явления, связанные с мышцами	682 (5,0)	656 (4,8)
Рабдомиолиз	8 (0,1)	11 (0,1)
Катаракта	228 (1,7)	242 (1,8)
Подтвержденные случаи развития сахарного диабета	677 (8,1)	644 (7,7)
Нейрокогнитивные явления	217 (1,6)	202 (1,5)
Лабораторные показатели, n/общее n (%)		
Уровень аминотрансфераз >3x ВГН	240/13 543 (1,8)	242/13 523 (1,8)
Уровень креатинкиназы >5x ВГН	95/13 543 (0,7)	99/13 523 (0,7)

Примечание. *Оценка безопасности включала всех рандомизированных пациентов, которые получали как минимум 1 дозу исследуемого препарата и для которых имелись данные после введения препарата. **Различие между группами было номинально значимым (p<0,001).



Рис. 6. Подкожное введение эволокумаба при помощи шприц-ручки

Таблица 2. Характеристика пациентов с рефрактерной гиперхолестеринемией, находящихся на ЛПНП- и ЛП (а)-аферезе и получающих эволокумаб (Репата, 140 мг, 1 раз в 2 нед) (n=17)

Показатель	Всего	Из них с гипер-ЛП (а)
Количество	17	12
Мужчины/женщины	11/6	9/3
Возраст, годы	56,42±7,97	59,54±6,76
Наследственные формы гиперхолестеринемии	13	12
Терапия статины + эзетрол	13	11
Непереносимость статинов	4	1
Терапевтический аферез HELP (гепарин-ЛПНП-преципитация)	4	4
КПФ (каскадная плазмофильтрация)	10	6
Иммунсорбция ЛПНП и ЛП (а)	3	2

Таблица 3. Изменение концентрации общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности, а также липопротеида (а) у пациентов, находящихся на ЛПНП- и ЛП (а)-аферезе, при добавлении эволокумаба (Репата, 140 мг, 1 раз в 2 нед) (n=17)

Показатель	Исходно	Репата, 140 мг (4–6 мес)	Изменения, %	p
Общий холестерин, мг/дл	194±46,53	122,6±32,29	↓36,8	<0,05
ЛПНП, мг/дл	117,12±35,09	46,63±20	↓60,19	<0,05
ЛВП, мг/дл	47,73±11,95	54±10,67	↑13,13	<0,05
ЛП (а), мг/дл	102,61±36,81	69,87±28,63	↓31,9	<0,05
Вязкость крови, МПаЧс	5,11±0,26	4,68±0,19	↓8,43	<0,05

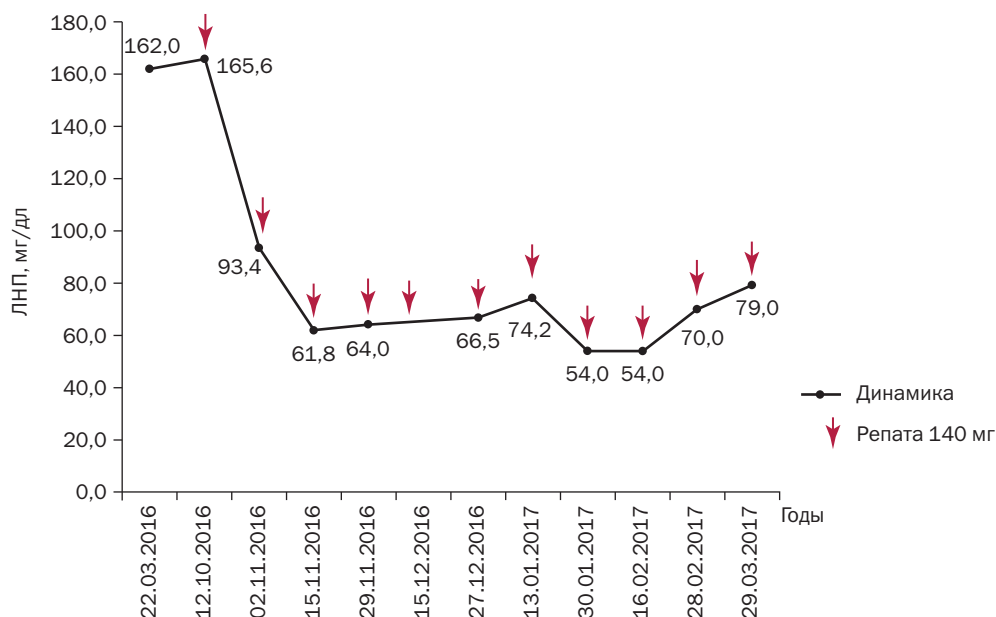


Рис. 7. Динамика липопротеидов низкой плотности при применении эволокумаба (140 мг) у пациента 68 лет. Диагноз «Первичная гиперхолестеринемия 2А типа. Прогрессирующий атеросклероз шейных, мозговых и сосудов конечностей (нестабильность с неоваскуляризацией атеросклеротических бляшек)». Непереносимость статинов. Очень высокий сердечно-сосудистый риск. SCORE >10. Снижение липопротеидов низкой плотности на 68%

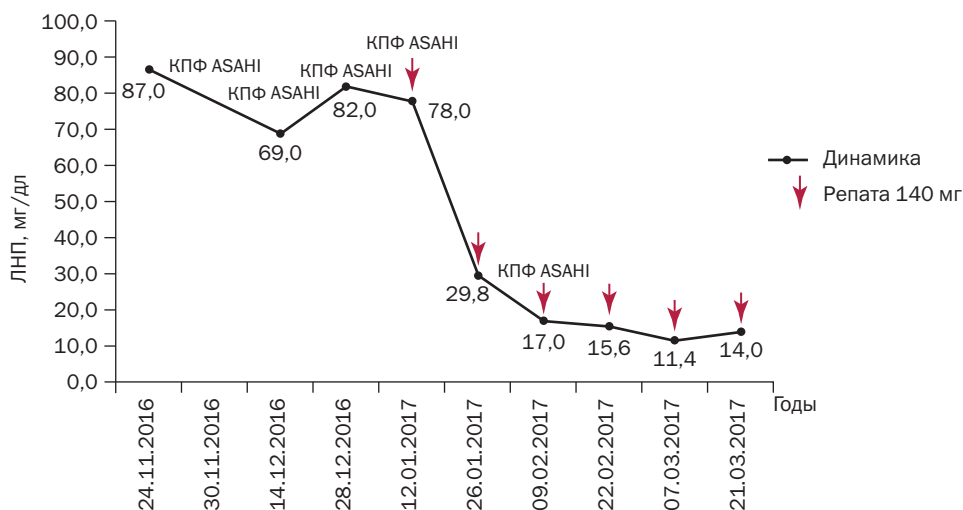


Рис. 8. Динамика липопротеидов низкой плотности при применении эволокумаба (140 мг) у пациента 57 лет. Диагноз «Первичная гиперхолестеринемия 2А типа. Гипоальфахолестеринемия. Гипер-ЛП (а) – холестеринемия. Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II ФК. Атеросклероз коронарных артерий, окклюзия обгибающей артерии (ОА), стеноз передней межжелудочковой ветви 50%. Ветвь тупого края 60%. ДВ 40–45%. Стентирование ОА двумя стентами 24.03.2016. Атеросклероз аорты. Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей (35–40% стенозы). Синдром гипервязкости и выраженная дисфункция эндотелия сосудов (аторвастатин, 80 мг, + зетимиб, 10 мг, + КПФ)». SCORE >10. Снижение липопротеидов низкой плотности на 80%

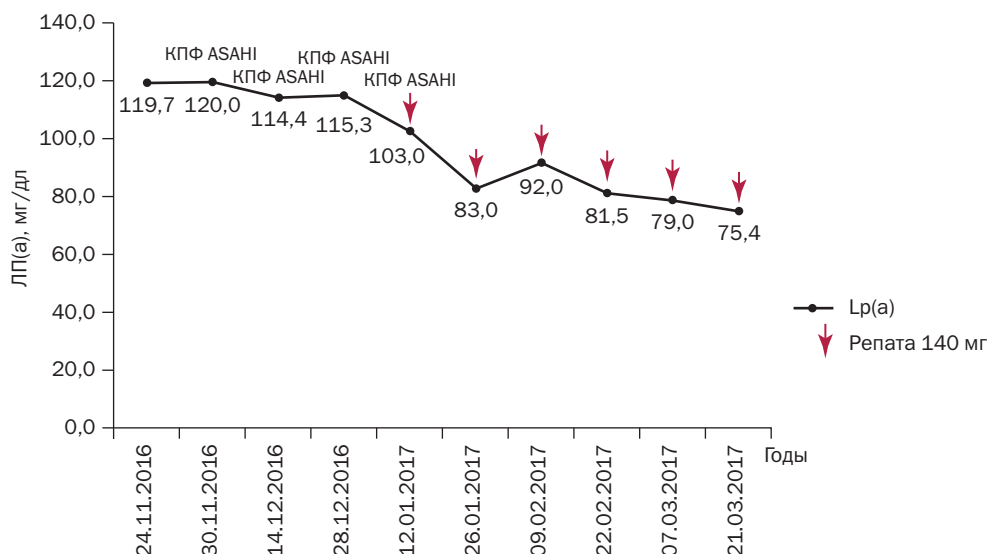


Рис. 9. Динамика липопропротеида (а) при применении эволюкумаба (140 мг) у того же пациента 57 лет (см. рис. 8). Снижение липопропротеида (а) на 32%

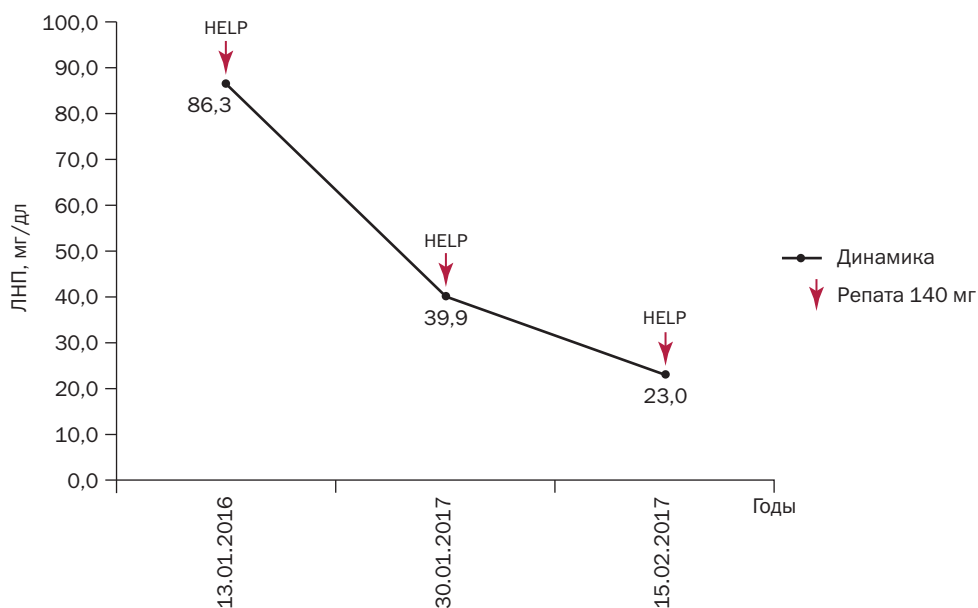


Рис. 10. Динамика липопропротеидов низкой плотности при применении Репаты (140 мг) у пациента 66 лет. Диагноз «Первичная гиперхолестеринемия 2А типа. Гипоальфахолестеринемия. Гипер-ЛП (а) – холестеринемия. Выраженные гипервязкость и дисфункция эндотелия сосудов. Прогрессирующий атеросклероз шейных артерий и артерий конечностей до 50% (нестабильность)». Артериальная гипертензия (аторвастатин, 40 мг, + эзетимиб, 10 мг, + HELP). Снижение предпроцедурного уровня липопропротеидов низкой плотности на 73%.

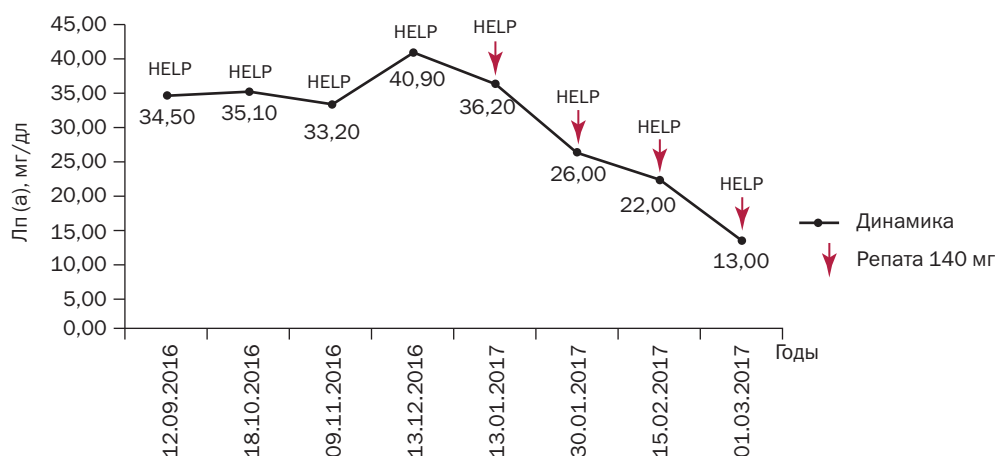


Рис. 11. Динамика липопротеида (а) при применении эволюкумаба (140 мг) у того же пациента 66 лет (см. рис. 10). Снижение липопротеида (а) на 46%

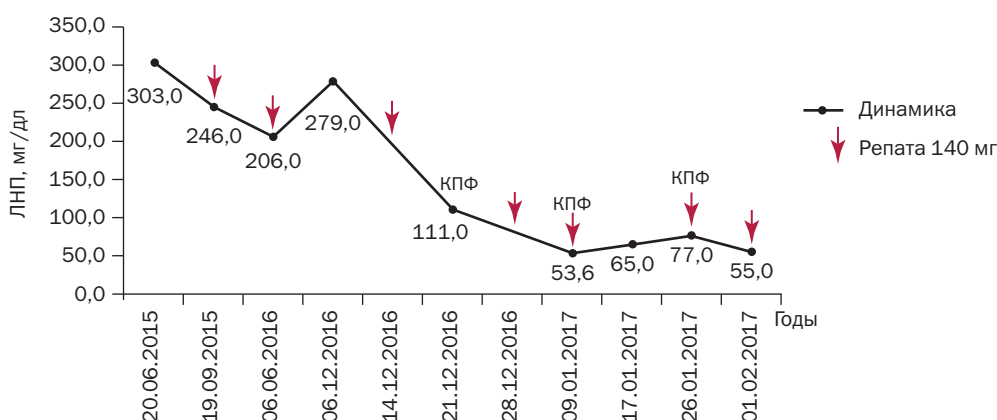


Рис. 12. Динамика липопротеидов низкой плотности при применении эволюкумаба (140 мг) у пациентки 50 лет. Диагноз «Наследственная гетерозиготная гиперхолестеринемия 2А типа. Гипер-ЛП (а) – холестеринемия. Синдром гипервязкости. Ишемическая болезнь сердца. Атеросклероз коронарных артерий до 30%. Прогрессирующий, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий (20%) и артерий нижних конечностей (30%)». Базовое лечение в США – розувастатин (20 мг) + эзетимиб (10 мг) + эволюкумаб (140 мг). SCORE >10. В МЕДСИ + КПФ. Снижение предпроцедурного уровня липопротеидов низкой плотности на 82%

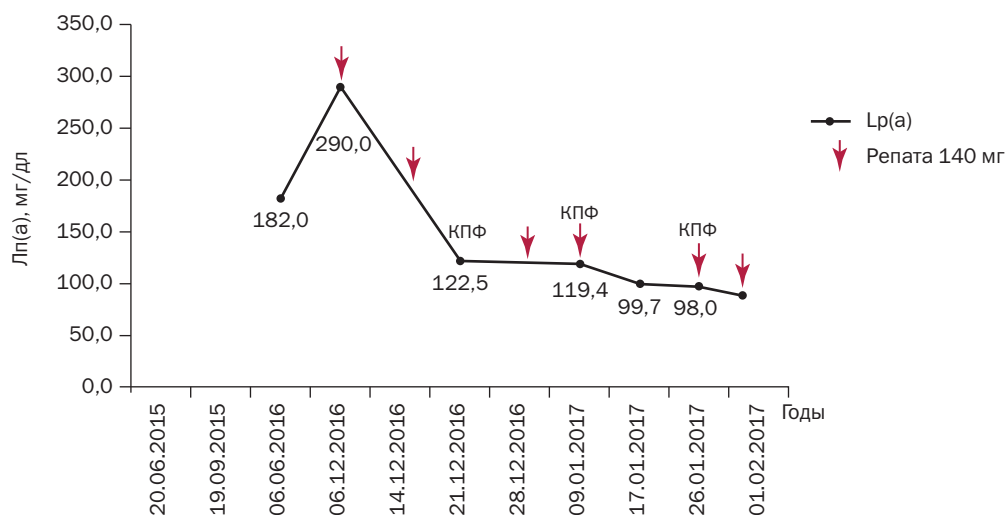


Рис. 13. Динамика липопротеидов (а) при применении эволюкумаба (140 мг) у той же пациентки 50 лет (см. рис. 12). Снижение липопротеида (а) предпроцедурного уровня на 46%

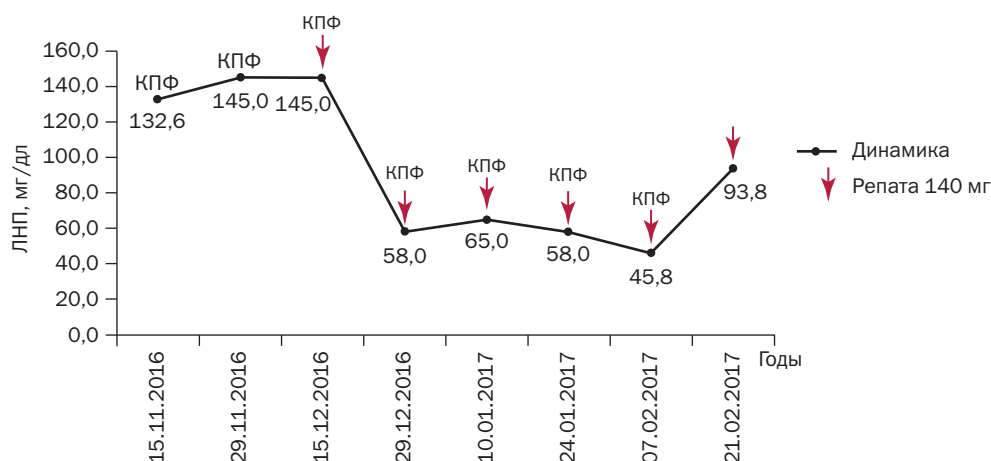


Рис. 14. Динамика липопротеидов низкой плотности при применении эволюкумаба (140 мг) у пациентки 38 лет. Диагноз «Первичная гиперхолестеринемия 2А типа. Прогрессирующий атеросклероз сосудов шеи (40%) и нижних конечностей (35–40%). Синдром гипервязкости крови. Печеночная недостаточность с высоким уровнем печеночных ферментов». Невозможность применения статинов. 10>SCORE>5. КПФ + эволюкумаб. Снижение липопротеидов низкой плотности на 68%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня в арсенале врачей появился высокоэффективный и безопасный в применении гиполипидемический препарат, способный не только снижать ХС ЛПНП и ЛП (а), но и вызвать регресс коронарного атеросклероза,

за и, что самое важно, предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений. Важно, что результаты клинических исследований уже находят свое подтверждение в реальной клинической практике, и примеры этого приведены в данной статье.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коновалов Геннадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра диагностики и инновационных медицинских технологий МЕДСИ, Москва

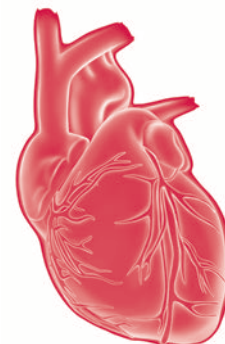
Бажан Степан Сергеевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-инновационного отдела ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», Новосибирск

E-mail: stepan_bazhan@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

- Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, N 39. P. 2999–3058.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // *Lancet.* 2010. Vol. 376. P. 1670–1681.
- Vanuzzo D. The epidemiological concept of residual risk // *Intern. Emerg. Med.* 2011. Vol. 6, suppl. 1. P. 45–51.
- Ballantyne C.M., Abate N., Yuan Z. et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study // *Am. Heart J.* 2005. Vol. 149, N 3. P. 464–473.
- Kotseva K., Wood D., De Bacquer D. et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016. Vol. 23, N 6. P. 636–648.
- Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 2387–2397.
- Abifadel M., Varret M., Rabes J.P. et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia // *Nat. Genet.* 2003. Vol. 34. P. 154–156.
- Benn M., Nordestgaard B.G., Grande P. et al. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55. P. 2833–2842.
- Piper D.E., Jackson S., Liu Q. et al. The crystal structure of PCSK9: a regulator of plasma LDL-cholesterol // *Structure.* 2007. Vol. 15. P. 545–552.
- Chan J.C., Piper D.E., Cao Q. et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106. P. 9820–9825.
- Brown M.S., Goldstein J.L. Cholesterol feedback: from Schoenheimer's bottle to Scap's MELADL // *J. Lipid Res.* 2009. Vol. 50, suppl. P. S15–S27.
- Robinson J.G., Nedergaard B.S., Rogers W.J. et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial // *JAMA.* 2014. Vol. 311, N 18. P. 1870–1882.

13. Stroes E., Colquhoun D., Sullivan D. et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63, N 23. P. 2541–2548.
14. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R. et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2015. Vol. 385, N 9965. P. 331–340.
15. Koren M.J., Giugliano R.P., Raal F.J. et al. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial // *Circulation.* 2014. Vol. 129, N 2. P. 234–243.
16. Koren M.J., Sabatine M.S., Giugliano R.P. et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years from the Open-Label OSLER-1 Extension Study // *JAMA Cardiol.* 2017. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0747. [Epub ahead of print].
17. Nicholls S.J., Puri R., Anderson T. et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial // *JAMA.* 2016. Vol. 316, N 22. P. 2373–2384.
18. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease // *N. Engl. J. Med.* 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. [Epub ahead of print].
19. Toth et al. Presented at the American College of Cardiology. San Diego, 2015.
20. Blom D.J., Djedjos C.S., Monsalvo M.L. et al. Effects of Evolocumab on Vitamin E and Steroid Hormone Levels: Results From the 52-Week, Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled DESCARTES Study // *Circ. Res.* 2015. Vol. 117. P. 731–741.
21. Ott B.R., Daiello L.A., Dahabreh I.J. et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Gen. Intern. Med.* 2015. Vol. 30. P. 348–358.
22. Giugliano R.P., Mach F., Zavitz K. et al. EBBINGHAUS: A Cognitive Study of Patients Enrolled in the FOURIER Trial. Presented at the American College of Cardiology. Washington, 2017.



Экспериментальные и клинические исследования стафилокиназы и Фортелизина®

Вышлов Е.В.^{1, 2},
Алексеева Я.В.¹,
Герасимец Е.А.³,
Марков В.А.^{1, 2}

¹ НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН
² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск
³ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

В статье представлены экспериментальные и пилотные клинические исследования стафилокиназы – наиболее фибринселективного тромболитика. Показаны высокая эффективность и безопасность болюсно-инфузионного применения стафилокиназы по сравнению с Актилизе® у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST). Вместе с тем авторы наблюдали появление нейтрализующих антистафилокиназных антител в высоких титрах, что не позволяло вводить препарат повторно. Представлены результаты клинического применения генно-модифицированной неиммуногенной стафилокиназы – препарата Фортелизин®. Как и стафилокиназа, Фортелизин® обладает самой высокой фибринселективностью среди всех тромболитиков, что позволило применять меньшие дозы препарата (15 мг) и достичь высоких значений коронарной реперфузии. При введении Фортелизина® не образовывались нейтрализующие антитела. Результаты 4-летнего мониторинга применения препарата Фортелизин®, охватившего 4123 пациентов с ОИМпST, показали его высокую эффективность, безопасность и удобство применения.

Ключевые слова:

инфаркт миокарда, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, тромболитизис, Фортелизин®

Experimental and clinical studies of staphylokinase and Fortelyzin®

Vishlov E.V.^{1, 2}, Alekseeva Ya.V.¹,
Gerasimets E.A.³, Markov V.A.^{1, 2}

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
² Siberian State Medical University, Tomsk
³ Peoples Friendship University of Russia, Moscow

The article presents experimental and pilot clinical studies of staphylokinase as the most fibrin-selective thrombolytic. It was shown a high efficacy and safety of bolus-infusion usage of staphylokinase compared to Actilyse® in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI). However, the authors observed the appearance of anti-staphylokinase neutralizing antibodies in high titers, which was not allowed to use the thrombolytic agent again. The article presents the results of the clinical application of genetically modified nonimmunogenic staphylokinase – thrombolytic agent Fortelyzin®. As a staphylokinase, Fortelyzin has the highest fibrin-selectivity among all the thrombolytics, which allows to use the smaller doses of the agent (15 mg) and to obtain high values of coronary reperfusion. After the usage of Fortelyzin® the neutralizing antistaphylokinase antibodies didn't appear. The results of the 4-year monitoring of the Fortelyzin®, covering 4123 patients with STEMI showed its high efficacy, safety and a simple way of usage.

Keywords:

myocardial infarction, acute coronary syndrome with ST segment elevation, thrombolysis, Fortelyzin®

Тромболитический потенциал стафилокиназы был выявлен в 1964 г.: этот тромболитик сначала испытывали в двух сериях экспериментов на собаках [1]. Собакам вводили стафилокиназу в бедренную артерию системно и внутриаартериально. Результаты проведенных экспериментов обескуражили, так как препарат показал себя как тромболитик, вызывающий полную деградацию фибриногена и сильные кровотечения.

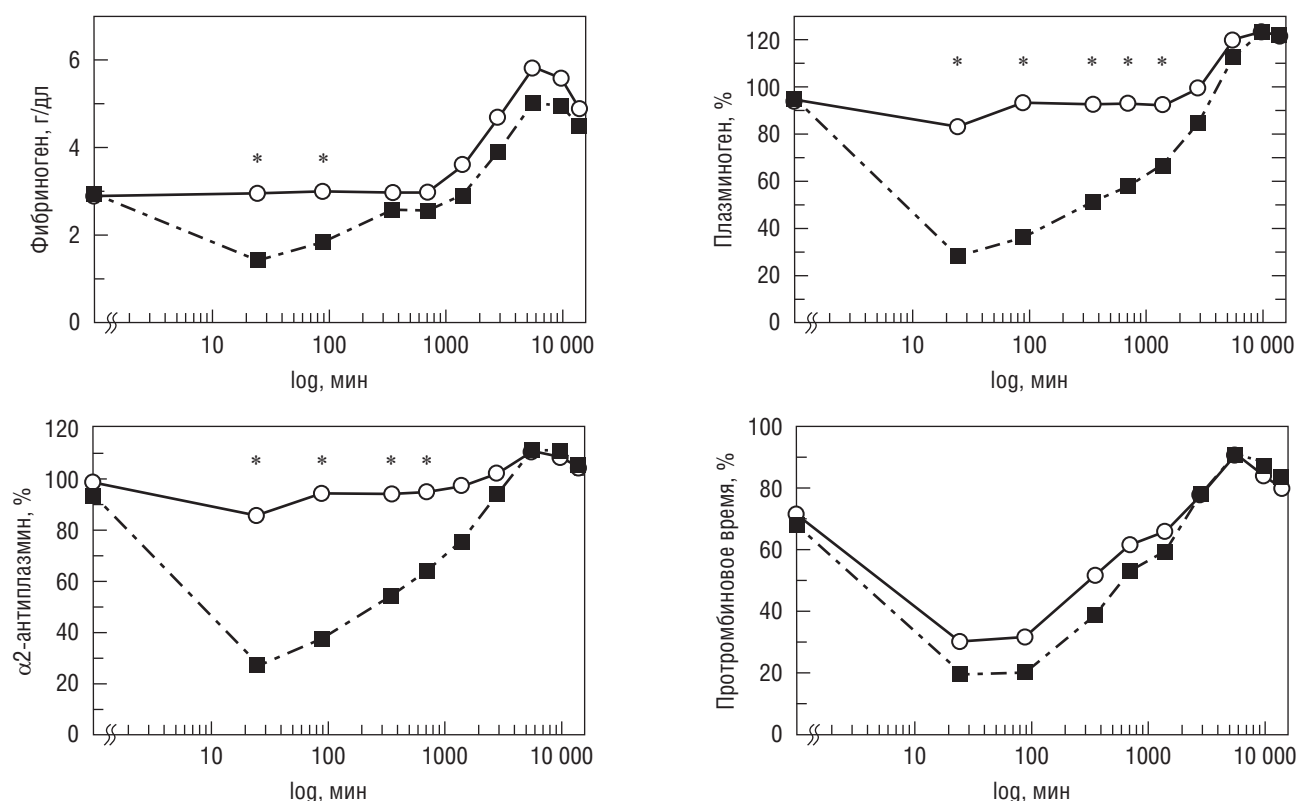
При ретроспективном анализе результатов исследования было обнаружено, что фибринолитическая система собак и человека по-разному реагирует на введение стафилокиназы. Оказалось, что низкая фибринселективность тромболитика у собак обусловлена замедленным ингибированием α_2 -антиплазмином плазмин-стафилокиназного комплекса. Таким образом, выбор плазмы собак для первоначальной оценки стафилокиназы *in vivo*

привел к ошибочному выводу о неперспективности этого тромболитика [2].

Ошибочность изначальных заключений об эффективности и безопасности стафилокиназы в последующем подтвердили эксперименты, проведенные на хомяках и бабуинах [1, 2]. В опыте на хомяках проводилось сравнительное исследование стафилокиназы и стрептокиназы на модели легочной тромбоэмболии. Животные были поделены на 3 группы: 1-й группе вводили тромбы из человеческой плазмы, обедненной тромбоцитами, 2-й группе – тромбы, богатые тромбоцитами (3×10^5 тромбоцитов/ммоль), 3-й группе – тромбы, насыщенные тромбоцитами ($1,5 \times 10^6$ тромбоцитов/ммоль). При определении тромболитической активности стафилокиназа и стрептокиназа показали относительно сопоставимые результаты в группах с тромбами с обедненными и богатыми тромбоцитами. Однако в 3-й группе хомяков, где тромбы состояли из человеческой плазмы, насыщенной тромбоцитами, эффективность стафилокиназы оказалась в 5 раз выше по сравнению со стрептокиназой. У бабуинов внутривенное введение как стрептокиназы, так и стафилокиназы вызывало одинаковый дозозависимый фибрин-селективный лизис фибрина, меченного аутологическими тромбоцитами, но при применении стафилокиназы реканализация на модели богатого тромбоцитами артериального тромба достигалась чаще и более продолжительное время, чем при стрептокиназе.

Среди тромболитиков III поколения (алтеплаза, тенектеплаза, стафилокиназа), по мнению одного из ведущих

кардиологов Европы M. Verstraete, наиболее фибрин-селективным является стафилокиназа [3]. Этого же мнения придерживаются и другие исследователи [4], а D. Collen называет стафилокиназу уникальным фибрин-селективным тромболитиком [1]. Механизм действия фибрин-селективного тромболитика основано на связывании только с тем фибрин-фибриногеном, который находится на тромбе, и игнорировании фибриногена, находящегося в системном кровотоке, что не приводит к массивным кровотечениям. В противоположность этому фибрин-неселективный тромболитик, например стрептокиназа, связывается как с фибрин-фибриногеном, находящимся на тромбе, так и с циркулирующим фибриногеном, приводя к массивным кровотечениям. Фибрин-селективность тромболитика обуславливает и его дозозависимый клинический эффект. По данным M. Verstraete, доза умеренно селективного тромболитика алтеплазы равна 100 мг, селективного тромболитика тенектеплаза – 50 мг, а наиболее селективного тромболитика стафилокиназы – 15–20 мг [3]. В рандомизированных сравнительных исследованиях стафилокиназа vs алтеплаза в виде болюсно-инфузионного способа введения у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) было показано преимущество стафилокиназы по эффективности (частота коронарной реперфузии) и безопасности (наличие кровотечений и минимальное снижение фибриногена крови, плазминогена, α_2 -антиплазмина) (см. рисунок) [5, 6]. Основным недостатком стафилокиназы, применявшейся в этих исследованиях, было обра-



Сравнение показателей фибринолиза и коагуляции (фибриноген, плазминоген, α_2 -антиплазмин и протромбиновое время) у пациентов, получавших стафилокиназу (○) и алтеплазу (■); * – $p < 0,00001$

зование нейтрализующих антистафилокиназных антител, что не позволяло вводить ее повторно.

Появление нейтрализующих антистафилокиназных антител было ожидаемо. Ген стафилокиназы был клонирован из бактериофагов sak6C и sak42D [7], а также из геномной ДНК (sakSTAR) лизогенного штамма *Staphylococcus aureus*. Экспрессию гена проводили под контролем промотора λ PR и его трансляционных сигналов в *Escherichia coli*. Стафилокиназный ген кодирует белок из 163 аминокислот с аминокислотой 28, соответствующей NH₂-концевому остатку зрелой стафилокиназы полной длины [2, 8]. Таким образом, применение стафилокиназы, подобно стрептокиназе, необходимо ограничивать единственным введением. С учетом того, что уровни уже сформированных антистафилокиназных антител в общей популяции ниже, чем антистрептокиназных, в проведенных исследованиях введение стафилокиназы не вызывало развития аллергических реакций. Однако у большинства пациентов через 2 нед после введения препарата выявляли нейтрализующие антистафилокиназные IgG, которые сохранялись на протяжении 2 мес. В связи с этим следует избегать повторного применения стафилокиназы со 2-й недели после первого введения. Пациенты с высокими титрами антител не только невосприимчивы к тромболитическому действию препарата, но и подвержены высокому риску развития аллергических реакций, в том числе анафилактического шока.

Именно иммуногенность стафилокиназы препятствовала ее широкому применению. В связи с этим стали использовать генную инженерию для снижения иммуногенности препарата. Было выявлено, что стафилокиназа дикого типа (sakSTAR) состоит из 3 иммунодоминантных эпитопов, и с помощью специфичного сайт-направленного мутагенеза две антигенных детерминанты могут быть убраны без снижения фибринолитической активности.

В ходе проведенных экспериментов было получено несколько модификаций стафилокиназы дикого типа. Так, D. Collen с группой ученых создали 21 производную молекулы нативной стафилокиназы. Некоторые из них были неактивными, другие реагировали с панелью моноклональных антител, как и нативная стафилокиназа. Все 3 производных оказывали тромболитический эффект, но слабо реагировали с панелью антител [9].

Параллельно этим исследованиям L. Moons создал мутантную полиэтиленгликолевую молекулу с заменой аминокислоты цистеина на серин в кластере 3, сокращенное название молекулы – SY 161-P5 [10]. Таким образом, исследователям удалось увеличить период полувыведения молекулы, чтобы можно было назначать исследуемый препарат однократным болюсом. Но при испытаниях этого препарата на крысах, мышах, хомяках и кроликах был обнаружен кардиотоксический эффект. При секционном исследовании у животных выявляли миокардит с умеренной или минимальной активностью. Хотя в выводах исследователи указали, что мутантная стафилокиназа по кардиотоксичности аналогична нативной стафилокиназе и стрептокиназе, больше в литературе не найдено описаний последующих исследований SY 161-P5.

Фортелизин® – отечественный фибринселективный тромболитик. В 2012 г. Минздрав РФ зарегистрировал оригинальный тромболитический препарат Фортелизин® (ЛП-001941 от 18.12.2012) для лечения больных ИМнСТ. Фортелизин® – это рекомбинантный белок *E. coli*, полученный по генно-инженерной технологии и содержащий аминокислотную последовательность неиммуногенной стафилокиназы. Для его создания был сконструирован ген *Sak7-457*, получена сначала рекомбинантная плазмида pZT11, несущая этот ген под контролем промотора бактериофага T5, а затем синтезирован штамм-продуцент неиммуногенной стафилокиназы *Sak7-457* (*E. coli* MZ09) с заменой аминокислот в иммунодоминантном эпитопе белка.

Были разработаны инновационные способы хроматографической очистки лекарственной субстанции Фортеплазе® на CM- и DEAE-сефарозах и на G-25-сефадексе. Создан оригинальный состав вспомогательных веществ для получения готовой лекарственной формы, отработаны промышленные технологии лиофильной сушки, позволяющие сохранять фибринолитическую активность препарата Фортелизин® на протяжении всего 3-летнего срока годности.

Проект создания инновационного отечественного лекарственного препарата Фортелизин® осуществлялся с участием ведущих медицинских и научных центров (МГУ им. М.В. Ломоносова, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, РУДН, НИИ кардиологии СО РАМН и др.) и занял более 12 лет [11, 12]. При разработке субстанции и лекарственной формы препарата Фортелизин® были учтены требования Российской, Британской, Европейской и Американской фармакопей.

Доклинические и клинические исследования препарата Фортелизин® проходили в ведущих кардиологических клиниках и региональных сосудистых центрах России и показали, что восстановление коронарного кровотока, по данным ангиографии, происходит не менее чем в 80% (критерии TIMI 2–3), по данным электрокардиографии (снижение сегмента ST) – не менее чем в 85% случаев. Отмечена незначительная доля малых кровотечений из мест пункций, геморрагических инсультов не было, что, по-видимому, обусловлено минимальным снижением циркулирующего фибриногена (7%). Такое незначительное снижение фибриногена при введении Фортелизина® подтверждает предыдущие исследования стафилокиназы как самого фибринселективного среди всех существующих тромболитиков. Подробно результаты доклинического и клинических исследований Фортелизина® были опубликованы ранее [13, 14].

Производство лекарственного препарата Фортелизин® осуществляется в соответствии с действующими в РФ нормативными актами и правилами Good Manufacturing Practice (Лицензия № 00204-ЛС от 08.06.2016).

Мониторинг эффективности и безопасности препарата Фортелизин® осуществляется постоянно, с июня 2013 по март 2017 г. он охватил 4123 больных с ИМнСТ. Средний возраст больных, которым вводился Фортелизин®, составил 64 года, старше 75 лет было 610 человек, мужчины со-

ставили 72% от общего числа больных. По локализации патологии преобладал передний инфаркт миокарда (табл. 1).

Время от начала симптомов инфаркта миокарда до введения препарата Фортелизин® составило 206 мин. Признаки реперфузии миокарда, по данным ЭКГ, к 90-й минуте при неинвазивной стратегии отмечались у 2542 из 3139 больных, что составило 81%, при фармакоинвазивной стратегии – у 826 из 984 больных (83%).

При фармакоинвазивной стратегии (ТЛТ + ЧКВ), по данным коронарной ангиографии восстановление коронарного кровотока по критериям TIMI 3 наблюдалось у 403 из 984 больных (41%), по критерию TIMI 2 – у 305

больных (31%), всего по сумме TIMI 2–3 – у 708 из 984 больных (72%).

Геморрагический инсульт был у 9 (0,3%) больных при неинвазивной стратегии (ТЛТ) и у 3 (0,3%) больных – при фармакоинвазивной.

Смертность за время госпитализации была несколько выше в неинвазивной группе по сравнению с фармакоинвазивной – 4,5 и 3,2% соответственно.

Количество кровотечений, потребовавших переливания крови, и малых кровотечений в течение 7 сут было одинаково в обеих группах и составило соответственно 0,7 и 2,5% (табл. 2, 3).

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, участвующих в мониторинге эффективности и безопасности медицинского применения препарата Фортелизин®

Количество больных	Пол (м/ж)	Возраст mediana, min-max, лет	Количество пациентов >75 лет	Локализация инфаркта		Время «боль – игла» mediana, min-max, мин
				передний	задний	
4123	2981/1142	64 32–93	610 (15%)	2300	1823	206 40–720

Таблица 2. Мониторинг эффективности и безопасности применения препарата Фортелизин® при фармакоинвазивной стратегии (ТЛТ + ЧКВ) (n=984)

Признаки реперфузии (снижение подъема ST на 50%) на 90-й минуте	TIMI			Геморрагический инсульт за время госпитализации	Госпитальная летальность	Кровотечения, потребовавшие переливания крови за время госпитализации	Малые кровотечения в течение первых суток
	3	2	3 + 2				
826 (83%)	403 (41%)	305 (31%)	708 (72%)	3 (0,3%)	31 (3,2%)	7 (0,7%)	24 (2,5%)

Примечание. ТЛТ – тромболитическая терапия; ЧКВ – чрескожное вмешательство.

Таблица 3. Мониторинг эффективности и безопасности применения препарата Фортелизин® при неинвазивной стратегии (ТЛТ) (n=3139)

Признаки реперфузии (снижение подъема ST на 50%) на 90-й минуте	Геморрагический инсульт за время госпитализации	Госпитальная летальность	Кровотечения, потребовавшие переливания крови за время госпитализации	Малые кровотечения в течение 1 суток
2542 (81%)	9 (0,3%)	141 (4,5%)	22 (0,7%)	72 (2,3%)

Приведенные данные эффективности и безопасности препарата Фортелизин®, основанные на мониторинге 4123 больных с ИМпST, говорят о результатах, сопоставимых с применением зарубежных тромболитиков алтеплазы и тенектеплазы. В настоящее время в инструкции по медицинскому применению препарата Фортелизин® разрешены болюсный (двойной болюс) и болюсно-инфузионный (30 мин) способы введения.

В целях изменения Инструкции по медицинскому применению препарата Фортелизин® в части однократного болюсного введения в соответствии с разрешением Министерства здравоохранения РФ № 261 от 16.05.014 закончено многоцентровое рандомизированное открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности однократного болюсного введения препаратов

Фортелизин® и Метализе® у больных с ИМпST, которое позволит расширить применение Фортелизина®, особенно на догоспитальном этапе, в скорой медицинской помощи.

В рамках стратегии импортозамещения, а также учитывая актуальность вопроса проведения тромболитической терапии на догоспитальном и раннем госпитальном этапах больным с острым инфарктом миокарда, Правительство РФ включило оригинальный отечественный лекарственный препарат Фортелизин® (рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы) в обновленный Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 г. (Распоряжение Правительства РФ от 28.21.2016 № 2885-р) [15].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вышлов Евгений Викторович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, доцент кафедры кардиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: evv@cardio-tomsk.ru

Алексеева Яна Валерьевна – аспирант НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН

E-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru

Герасимец Евгений Алексеевич – аспирант кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

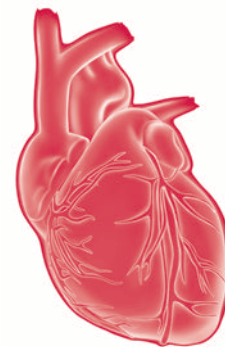
E-mail: j.hydro@yandex.ru

Марков Валентин Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН

E-mail: markov@cardio.tsu.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Collen D. Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin-selective thrombolytic agent // *Nat. Med.* 1998. Vol. 4, N 3. P. 279–284.
2. Collen D., Lijnen H.R. Staphylokinase, a fibrin-specific plasminogen activator with therapeutic potential? // *Blood.* 1994. Vol. 84, N 3 P. 680–686.
3. Vestraete M. Third-generation thrombolytic drugs // *Am. J. Med.* 2000. Vol. 109. P. 52–58.
4. Kunadian V., Gibson C.M. Trombolytics and myocardial infarction // *Cadriovasc. Ther.* 2012. Vol. 30. P. 81–88.
5. Vanderschueren S., Dens J., Kerdsinchai P. et al. Randomized coronary patency trial of double-bolus recombinant staphylokinase versus front-loaded alteplase in acute myocardial infarction. *Acute Ischemic Heart Disease* // *Am. Heart J.* 1997. Vol. 134, N 2. Pt 1. P. 213–219.
6. A randomized multicenter trial comparing recombinant staphylokinase with recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction / Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032. China // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2007. Vol. 35, N 8. P. 691–696.
7. Szarka S.J., Sihota E.G., Habibi H.R. et al. Staphylokinase as a plasminogen activator component in recombinant fusion proteins // *Appl. Environ. Microbiol.* 1999. Vol. 65, N 2. P. 506–513.
8. Sazonova I.Y., Houg A.K et al. The mechanism of a bacterial plasminogen activator intermediate between streptokinase and staphylokinase // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276, N 16. P. 12609–12613.
9. Collen D. Пат. ЕАПО № 000121 от 30.06.1998 г. Новые производные стафилокиназы.
10. Moons L., Vanlinthout I., Roelants I. Toxicology studies with recombinant Staphylokinase and with SY 161-P5, a polyethylene glycol-derivatized cysteine-substitution mutant // *Toxicol. Pathol.* 2001. Vol. 29, N 3. P. 285–291.
11. Маркин С.С. и др. Пат. РФ 2156299 от 20.09.2000. Рекомбинантная плазмидная ДНК, кодирующая полную последовательность стафилокиназы, штамм *Escherichia coli* SA 9325 – продуцент рекомбинантного белка.
12. Вилькин Я.Ф., Маркин С.С., Семенов А.М. и др. Пат. РФ 2483750 от 10.06.2013 г. Способ лечения больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.
13. Маркин С.С., Семенов А.М., Арзамасцев Е.В. и др. Доклинические и клиническое исследование фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин® // *Мед. академ. журн.* 2012. Т. 12, № 1. С. 80–86.



Маски гипертрофической кардиомиопатии – акромегалия

Скуратова М.А.¹,
Пичко Г.П.¹,
Селезнева Е.В.¹,
Кириллов В.И.¹,
Лебедев П.А.²

¹ ГБУЗ Самарской области «Самарская городская больница № 1 им. Н.И. Пирогова»

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) относится к некоронарогенным заболеваниям и имеет распространенность 0,3–0,5 случая на 100 тыс. населения в год. До 60% всех ГКМП имеют аутосомно-доминантный тип наследования и лишь небольшая часть (<5%) – эндокринную основу. В статье мы описали клинический случай, когда проявления ГКМП скрывались за маской эндокринопатии.

Ключевые слова:

гипертрофическая кардиомиопатия, акромегалия, эндокринопатия

Masks of hypertrophic cardiomyopathy – acromegaly

Skuratova M.A.¹, Pichko G.P.¹,
Selezneva E.V.¹, Kirillov V.I.¹,
Lebedev P.A.²

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) refer to non-coronarogenic diseases and has a prevalence of 0.3-0.5 cases per 100 000 annually. Up to 60% of all HCM cases have autosomal dominant mode of inheritance and only a small part (less than 5%) have endocrine base. In the article we described the clinical case in which HCM manifestations were at the back of endocrinopathy mask.

Keywords:

hypertrophic cardiomyopathy, acromegaly, endocrinopathy

Акромегалия – заболевание эндокринной системы, характеризующееся повышенным содержанием соматотропного гормона (СТГ). Первичная причина возникновения акромегалии – питуитарная аденома, которая стимулирует рост различных тканей, кроме того, влиянию СТГ подвержены сердце и крупные сосуды. Поражение сердечно-сосудистой системы встречается у 60% пациентов и приводит к увеличению смертности и снижению качества жизни [1–3]. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений коррелирует с длительностью заболевания и концентрацией в крови СТГ [2–4].

Впервые поражения сердца при акромегалии были описаны в 1895 г. Основным проявлением считается развитие специфической кардиомиопатии. При длительности течения заболевания от 3 до 7 лет бивентрикулярная

гипертрофическая кардиомиопатия регистрируется у 54% пациентов. В последующем она приводит к развитию диастолической дисфункции и патологии клапанов сердца, способствуя развитию хронической сердечной недостаточности. По данным исследований, гипертрофия левого желудочка главным образом коррелирует с уровнем СТГ, а толерантность к физическим нагрузкам коррелирует с длительностью заболевания и систолической функцией, наличием сахарного диабета и гипертензии [1–8].

Клинический пример. Мужчина, 66 лет, поступил в клинику с жалобами на выраженную одышку, возникающую при незначительной физической нагрузке (ходьбе до 50 м) и в покое, отеки нижних конечностей, сердцебиение. Длительно страдает артериальной гипертензией с показателями АД до 170/100 мм рт.ст., постоянной гипотензивной терапии не получал. Отмечает

увеличение (гипертрофию) мягких тканей носа, ушных раковин и пальцев кистей рук более 20 лет, но к врачам не обращался. В течение последних 2 нед появились вышеперечисленные жалобы, по поводу которых впервые обратился к врачу. Из сопутствующей патологии: пациент страдал хроническим бронхитом и проходил по этому поводу стационарное лечение в 2015 г. Работал до момента госпитализации.

Правильного телосложения (рост 188 см, масса тела 95 кг, ИМТ 26,9 кг/м²). Отмечено увеличение мягких тканей носа, языка, увеличение в объеме и деформация суставов рук. Массивные отеки на голенях. Кожные покровы бледно-розовой окраски, чистые. Грудная клетка бочкообразной формы, межреберные промежутки расширены. Перкуторно в легких легочный звук с симметричным притуплением с VI межреберья. В легких дыхание везикулярное, резко ослаблено в нижних отделах, единичные крепитирующие хрипы. Частота дыхания (ЧД) 22 в минуту. Тоны сердца тихие, ритм неправильный. Во всех точках аускультации выслушивался грубый систолический шум с эпицентром на верхушке. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 уд/мин. АД 150/90 мм рт.ст. Живот округлой формы, при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 15×14×11 см. При глубокой пальпации край печени заострен, выступает из-под края реберной дуги на 6–8 см. Область почек не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Общий анализ крови: лейкоциты – 6,77×10⁹/л, эритроциты – 5,47×10¹²/л, гемоглобин – 126 г/л, цветовой показатель – 0,69, тромбоциты – 264×10⁹/л, нейтрофилы – 65,6%, лимфоциты – 25%, моноциты – 8,3%, эозинофилы – 1%, базофилы – 0%.

Биохимический анализ крови: общий белок – 60,90 г/л, билирубин общий 10,50 мкмоль/л, билирубин прямой 4,10 мкмоль/л, мочевины 11,5 ммоль/л, общий холестерин 3,94 ммоль/л, ЛПНП 2,37 ммоль/л, ЛПВП 1,07 ммоль/л, триглицериды 1,0 ммоль/л, АСАТ 17,10 ЕД/л, АЛАТ 22,30 ЕД/л, щелочная фосфатаза 72 МЕ/л, ЛДГ 172 ЕД/л, ГГТ 27 ЕД/л, КФК 139,6 ЕД/л, магний 1,1 ммоль/л, калий 3,5 ммоль/л, натрий 144 ммоль/л, хлор 103 ммоль/л.

Уровень BNP составил 542 пг/мл при норме 29–110 пг/мл.

На ЭКГ выраженная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), одиночная желудочковая экстрасистолия (рис. 1). При проведении эхокардиографического исследования

на фоне гипертрофии ЛЖ [задняя стенка (ЗС) 17 мм, межжелудочковая перегородка (МЖП) 17 мм] обращала на себя внимание выраженная дилатация ЛЖ [конечный диастолический размер (КДР) 97 мм, конечный систолический размер (КСР) 65 мм] со снижением фракции выброса (ФВ) до 35% по Симпсону, а также наличие недостаточности митрального клапана III–IV степени (рис. 2). Выраженная дилатация правых отделов (правый желудочек – 42 мм), сопровождавшаяся недостаточностью трикуспидального клапана II степени и повышением давления в системе легочной артерии до 54 мм рт.ст.

При ультразвуковом исследовании плевральных полостей и брюшной полости отмечался умеренный выпот.

При проведении холтеровского мониторирования на фоне синусового ритма зафиксированы одиночные, парные и групповые желудочковые экстрасистолы, также короткие эпизоды наджелудочковой и желудочковой тахикардий (рис. 3).

С учетом характерной клинической картины (увеличение объема мягких тканей, рост пациента, данные ЭхоКГ) была заподозрена акромегалия. Уровень СТГ составил 15,958 нг/мл (норма у мужчин 0,003–0,970 нг/мл), инсулиноподобного фактора роста – 600 ЕД (норма 49–596 ЕД). КТ головного мозга: смешанная заместительная гидроцефалия.

Консультация эндокринолога: акромегалия, активная фаза. Вторичная кардиомиопатия. Недостаточность митрального клапана III–IV степени. Легочная гипертензия. Н IIБ. IV функциональный класс (ФЛ) по NYHA. Двусторонний гидроторакс.

Лечение: β-блокаторы, иАПФ, спиронолактон, петлевые диуретики, дезагреганты. На фоне лечения признаки сердечной недостаточности регрессировали с трансформацией во II ФК (NYHA).

В последующем пациент был направлен в областной центр акромегалии, где при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза обнаружена аденома (рис. 4) и назначена специфическая терапия – октреотид лонг 20 мг однократно в течение 28 дней.

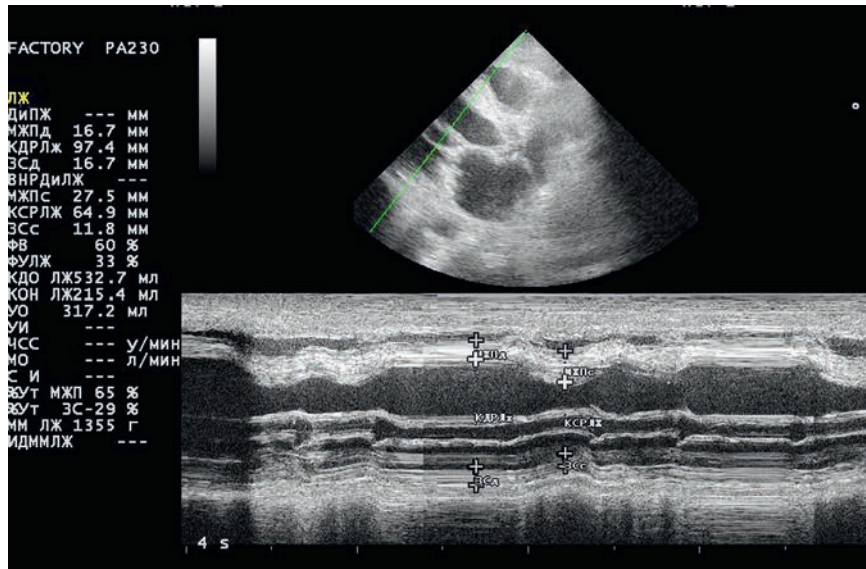
Через 12 мес специфической терапии пациенту была проведена контрольная ЭхоКГ, где отмечена положительная динамика: ЗС 17/12 мм, МЖП 21/15 мм, КДР 85 мм, КСР 63 мм, ФВ по Тейхольцу 68%, ФВ по Симпсону 38%. Недостаточность митрального клапана II степени (рис. 5). Давление в легочной артерии 27 мм рт. ст.

Таким образом, ранняя диагностика заболевания, мультидисциплинарный подход к лечению больных акромегалией – эффективная медикаментозная терапия и/или нейрохирургическое лечение, вероятно, будут способствовать значительному улучшению клинического исхода у пациентов с акромегалией [1, 5, 8].

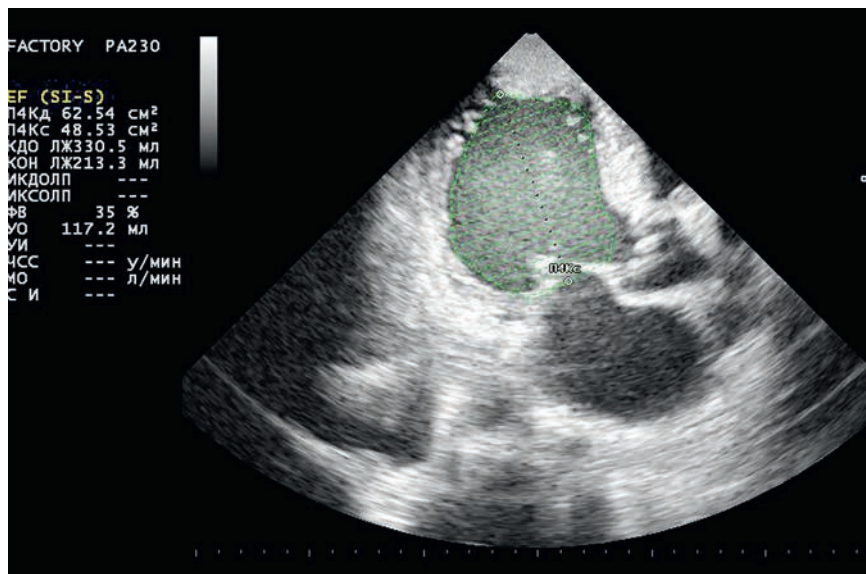
Запись [00:00:01 — 00:00:04]



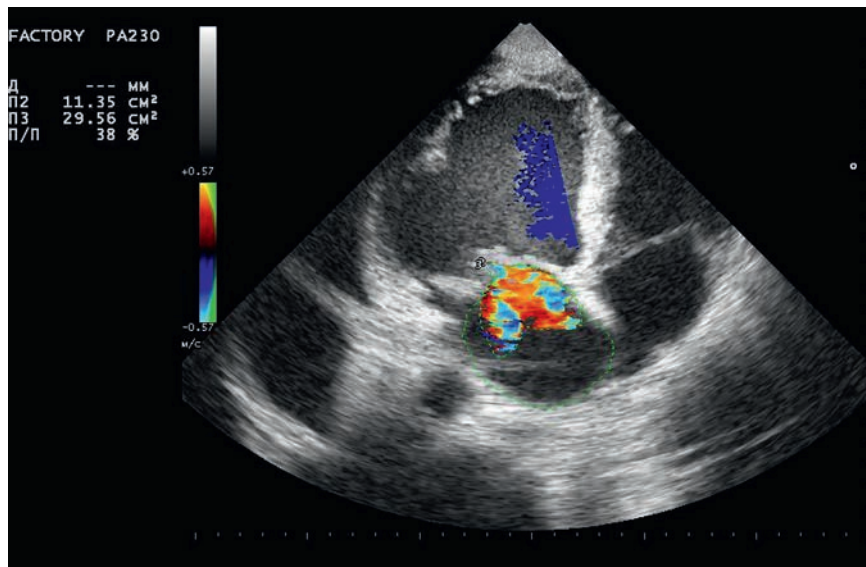
Рис. 1. ЭКГ пациента с признаками выраженной гипертрофии левого желудочка



А

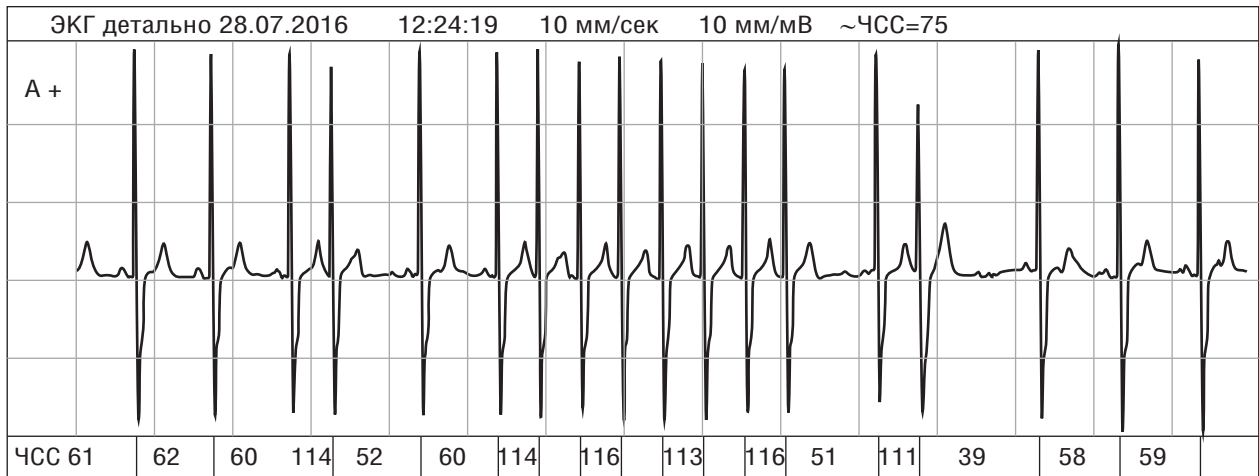


Б

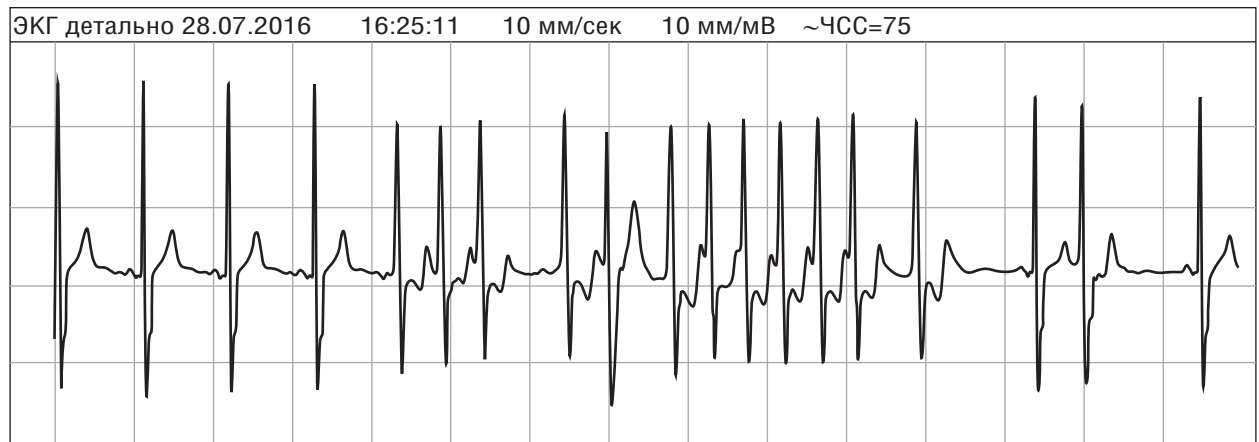


В

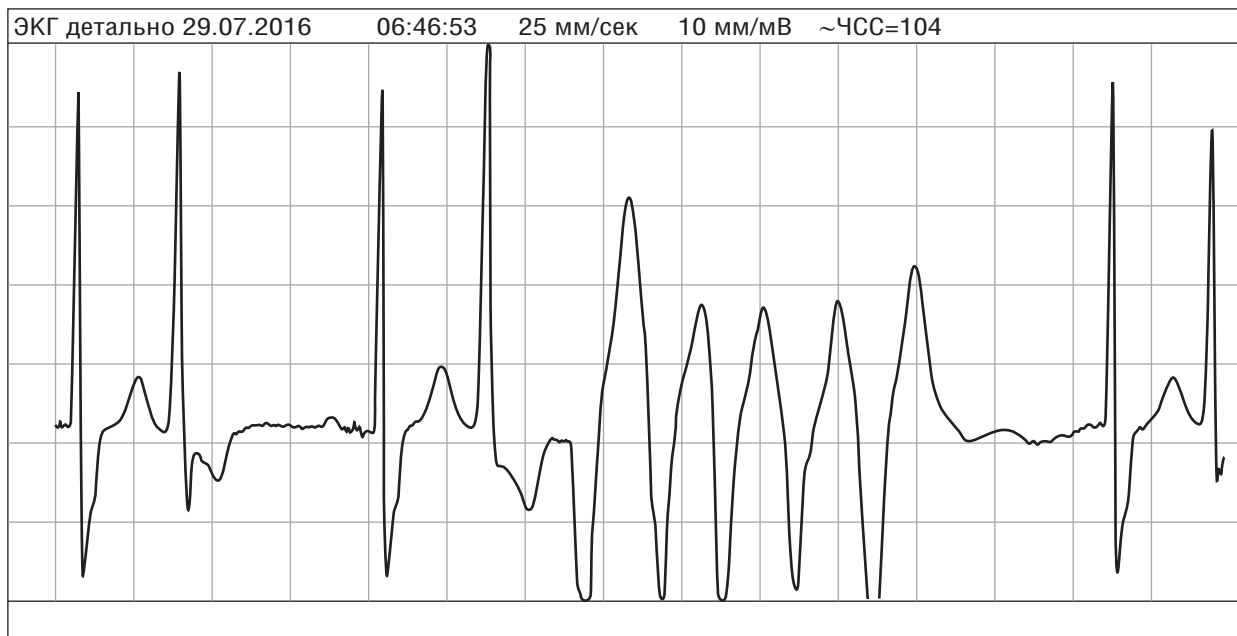
Рис. 2. Выраженная гипертрофия (А), дилатация (Б) левых отделов и недостаточность митрального клапана (МК) (В)
КАРДИОЛОГИЯ: новости, мнения, обучение №2 2017



А



Б



В

Рис. 3. Короткие эпизоды наджелудочковых (А, Б) и желудочковой (В) тахикардий при холтеровском мониторинге

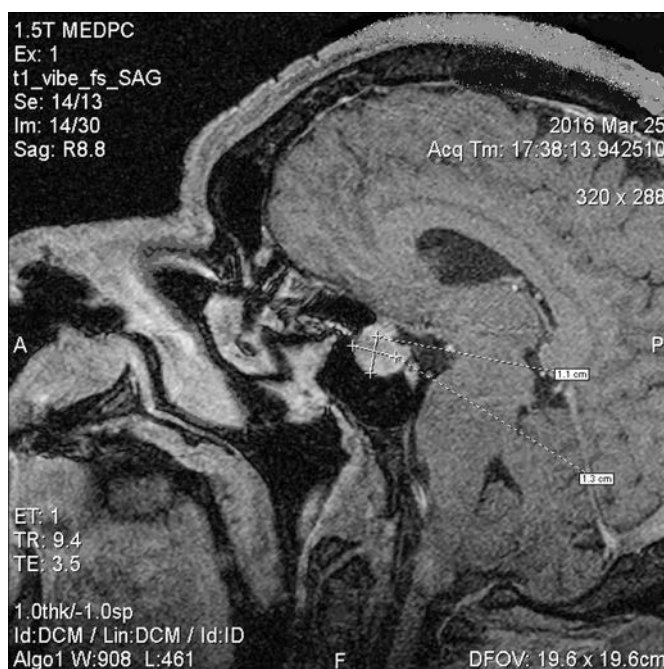


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга (аденома)

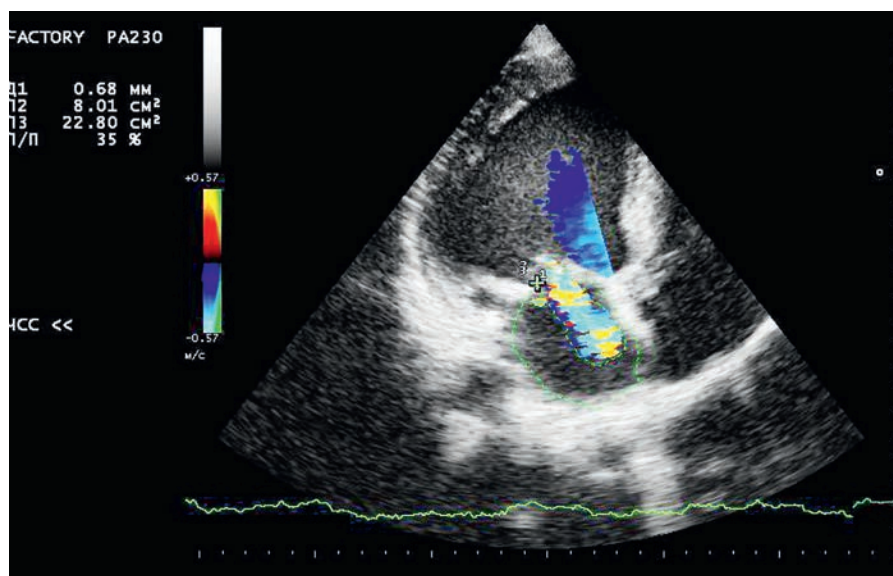


Рис. 5. Проявления недостаточности митрального клапана на ЭхоКГ через 12 мес

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скуратова Мария Алексеевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением кардиологии ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 1 им. Н.И. Пирогова»

E-mail: Skuratova_M@mail.ru

Пичко Геннадий Александрович – врач функциональной диагностики отделения кардиологии ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 1 им. Н.И. Пирогова»

E-mail: swpicko@yandex.ru

Селезнева Елена Владимировна – врач-эндокринолог ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 1 им. Н.И. Пирогова»

E-mail: selezneva-ev@yandex.ru

Кириллов Валерий Иванович – кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 1 им. Н.И. Пирогова»

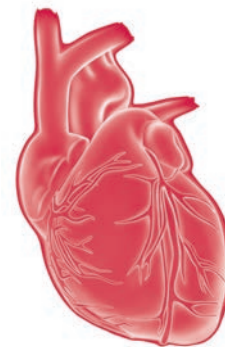
E-mail: hospital@samara-pirogova.ru

Лебедев Петр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: lebedcard@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения : пособие для врачей. М., 2012. 200 с.
2. Katznelson L., Atkinson J.L., Cook D.M., Ezzat S.Z. et al.; AACE Acromegaly Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly-2011 update: executive summary // *Endocr. Pract.* 2011. Vol. 17, N 4. P. 636–646.
3. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management // *Endocr. Rev.* 2004. Vol. 25, N 1. P. 102–152.
4. Colao A., Merola B., Ferone D., Lombardi G. Acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82, N 9. P. 2777–2781.
5. Xiaopeng Guo, Lu Gao, Shuo Zhang et al. Cardiovascular system changes and related risk factors in acromegaly patients: a case-control study // *Int. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 2015. Article ID 573643. 7 p.
6. Akdeniz B., Gedik A., Turan O. et al. Evaluation of left ventricular diastolic function according to new criteria and determinants in acromegaly // *Int. Heart J.* 2012. Vol. 53, N 5. P. 299–305.
7. Fazio S., Cittadini A., Biondi B. et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85-, N 1. P. 179–182.
8. Arosio M., Reimondo G., Malchiodi E. et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 167, N 2. P. 189–198.



Успешное хирургическое лечение трепетания предсердий у пациента с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта

Долгинина С.И.,
Солдаткина И.П.,
Лапшина Н.В.

ГБУЗ «Самарский областной клинический
кардиологический диспансер»

Представлены 2 клинических примера редкой формы сочетания синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта (далее – синдрома WPW) и трепетания предсердий. Пациенты с диагностированным ранее синдромом WPW длительно откладывали хирургическое лечение по причине редких и коротких пароксизмов аритмии. Первым угрожаемым состоянием, потребовавшим госпитализации, была потеря сознания и запись электрокардиограммы (ЭКГ) бригадой скорой медицинской помощи; на ЭКГ: пароксизмальная тахикардия с широкими комплексами QRS у обоих пациентов. Сложная клиническая диагностика не позволила своевременно поставить правильный диагноз и провести корректное лечение. Диагноз был установлен после проведения чреспищеводного электрофизиологического исследования сердца в условиях специализированного лечебного учреждения, после которого была выполнена радиочастотная абляция дополнительных предсердно-желудочковых соединений. Представлен обзор литературы по трепетанию предсердий и синдрому WPW, их редкому сочетанию и сложности диагностики устойчивого пароксизма правильной формы трепетания предсердий с проведением 2:1 и активных дополнительных предсердно-желудочковых соединений.

Ключевые слова:

трепетание предсердий, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта

Successive surgical treatment of atrial flutter in patient with Wolf–Parkinson–White syndrome

*Dolginina S. I.,
Soldatkina I. P.,
Lapshina N. V.*

Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary

Two clinical examples of the rare form of the combination of Wolff–Parkinson–White (WPW) syndrome and atrial flutter are presented. Patients with previously diagnosed WPW syndrome delayed surgical treatment for a long time, due to rare and short arrhythmia paroxysms. The first threatened condition requiring hospitalization was a loss of consciousness and ECG recording by an ambulance brigade, an ECG paroxysmal tachycardia with wide QRS complexes. Complex clinical diagnosis, did not allow timely diagnosis and conduct correct treatment. The correct diagnosis was established after the PE emergency in the conditions of a specialized medical institution, after which the RFA of the AAVJ was performed. A review of the literature on atrial flutter and syndrome WPW, their rare combination, and the complexity of the diagnosis of stable paroxysm of the correct form of atrial flutter with 2:1 and active AAVJ is presented.

Keywords:

atrial flutter, Wolf–Parkinson–White syndrome

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), нарушения ритма сердца занимают 4-е место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Лечение и профилактика тахикардий с широкими комплексами QRS сопряжены с трудностями и являются приоритетными проблемами медицинской практики. Трудности дифференциальной диагностики тахикардий с широкими комплексами QRS обусловлены недостаточной чувствительностью многочисленных критериев [2].

К наиболее часто встречающимся пароксизмальным тахикардиям с широкими комплексами QRS относятся:

- 1) пароксизмальная желудочковая тахикардия;
- 2) пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия при появлении функциональной блокады одной из ножек пучка Гиса во время приступа;
- 3) пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия при органической блокаде одной из ножек пучка Гиса накануне приступа;

4) пароксизмальная реципрокная (re-entry) АВ-узловая тахикардия при диссоциации атриовентрикулярного (АВ) узла на α - и β -каналы с медленным и быстрым проведением соответственно. На ЭКГ в этом случае регистрируются отрицательные (ретроградные) зубцы Р, которые будут следовать непосредственно за уширенными QRS-комплексами;

5) пароксизмальная антидромная АВ-узловая тахикардия при циркуляции импульса в противоположном направлении: от предсердий к желудочкам через пучок Кента, от желудочков к предсердиям через АВ-узел. Возможны варианты участия нескольких дополнительных путей. При этом на ЭКГ регистрируются широкие желудочковые комплексы с Δ -волной – манифестирующий синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (далее – синдром WPW). Синдром WPW имитирует желудочковую форму пароксизма, хотя и сопровождается пароксизмальную АВ-узловую тахикардию.

Распространение синдрома WPW предсказать невозможно, так как очень часто он не сопровождается клиническими проявлениями. По данным некоторых авторов, он встречается до 3,1% случаев, причем в 2–5 раз чаще у мужчин [3]. Несмотря на врожденный характер патологии (очевидно, генетически обусловленный), проявиться синдром WPW может в любом возрасте [4]. Синдром WPW может быть манифестирующим, интермиттирующим, латентным, скрытым (иногда он проявляется только в отдельных желудочковых комплексах) [5].

Диагностика синдрома WPW затруднена, если он носит преходящий характер и не выявляется при эпизодической регистрации электрокардиограммы (ЭКГ). Важно понимать, что возможно сочетание разных видов аритмий, и диагностировать сочетание синдрома WPW и трепетания предсердий (ТП), частота встречаемости которого составляет около 3% при идиопатической форме ТП и до 87% при ишемической болезни сердца [6]. Это обусловлено тем, что тактика ведения таких пациентов будет диаметрально отличаться как в случае медикаментозной терапии (нельзя применять блокаторы кальциевых каналов, β -блокаторы, сердечные гликозиды), так и при выборе интервенционного лечения [7].

ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ И СИНДРОМ WPW

У пациентов с синдромом WPW при появлении ТП прогноз ухудшается [8]. Если дополнительные предсердно-желудочковые соединения (ДПЖС) имеют короткий антеградный эффективный рефрактерный период (АЭРП), проведение импульсов на желудочки с высокой частотой во время пароксизма может привести к их фибрилляции [8]. Точных данных о встречаемости ТП у пациентов с синдромом WPW нет. ДПЖС играют патофизиологическую роль в развитии ТП у больных; большинство из них не имеют структурных патологий сердца. Радиочастотная абляция (РЧА) ДПЖС способна устранить ТП.

Частота случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) среди пациентов с синдромом WPW – около 0,39%

до 10 лет наблюдения. Учитывая потенциальную возможность развития наджелудочковых тахикардий у пациентов с синдромом WPW и высокий риск внезапной смерти в результате фибрилляции или трепетаний предсердий пациентам рекомендовано проведение РЧА (класс I) [9].

Мы встретили 2 клинических случая об успешном хирургическом лечении, описанные в литературе: 1) пароксизмальной наджелудочковой тахикардии у пациентки с синдромом WPW во II триместре беременности (Меликулов А.Х. и соавт.) и 2) 1С-индуцированного ТП у пациента с синдромом WPW (Маматказина Р.Р. и соавт.) [10, 11]. Нам не удалось найти в литературе описаний случаев длительного устойчивого правильного ТП с проведением 2:1 при синдроме WPW, в связи с чем данный пример показался нам актуальным. В нашей практике в течение года встретилось 2 клинических случая сочетания ТП 2:1 и синдрома WPW, с разницей в локализации правого и левого пучка Кента.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Е., 57 лет, поступил в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма (ОХЛСНР) и имплантации электрокардиостимуляторов (ЭКС) Самарского областного клинического кардиологического диспансера (СОККД) с направительным диагнозом «нарушение ритма сердца, пароксизмальная форма наджелудочковой тахикардии (НЖТ)». Из анамнеза стало известно, что кратковременные приступы учащенного сердцебиения, купирующиеся самостоятельно, беспокоят в течение последнего года. За медицинской помощью не обращался. За месяц до госпитализации в СОККД у пациента случился приступ учащенного сердцебиения, который сопровождался общей слабостью, головокружением, предобморочным состоянием. Бригадой скорой медицинской помощи пациент доставлен в СОККД с диагнозом «пароксизм НЖТ с частотой 156 уд/мин» (рис. 1).

Пациент был госпитализирован в СОККД для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. Пациенту проведено чреспищеводное эхокардиографическое исследование сердца (ЧП ЭхоКГ): размер левого предсердия (ЛП) 57–58 мм; площадь и объем ЛП – 25,4 см² и 86 мл соответственно. Заключение: тромбов в ушке ЛП не обнаружено. По данным ЭхоКГ сердца на фоне тахикардии обнаружено диффузное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса ЛЖ – 41%; дилатация предсердий, относительная недостаточность митрального клапана II–III степени, трехстворчатого клапана II степени. По данным ЧП электрофизиологического исследования сердца (ЭФИ): на исходной ЭКГ трепетание предсердий с ЧСр – 300/мин, проведение 2:1, комплексы QRS уширены по типу синдрома WPW правосторонней локализации; электрической стимуляцией пароксизм не купирован (рис. 2).

В связи с техническими проблемами РЧА была отложена, пароксизм купирован с помощью электродвижущей силы (ЭДС). В предоперационном периоде у пациента

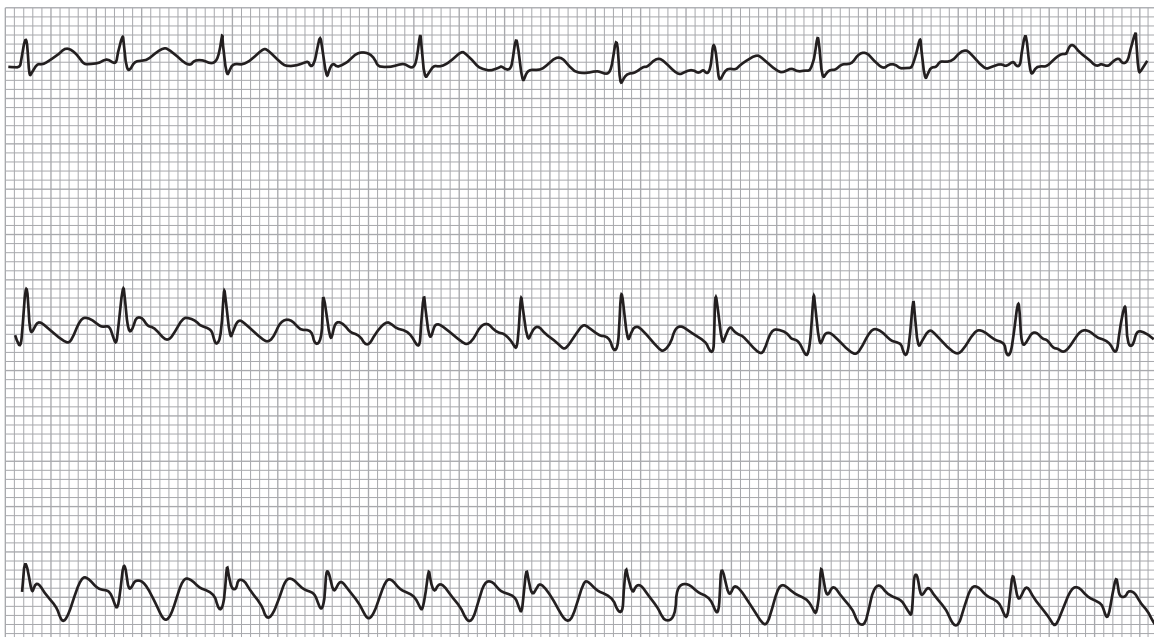


Рис. 1. Электрокардиограмма при поступлении – атипичное трепетание предсердий 2:1

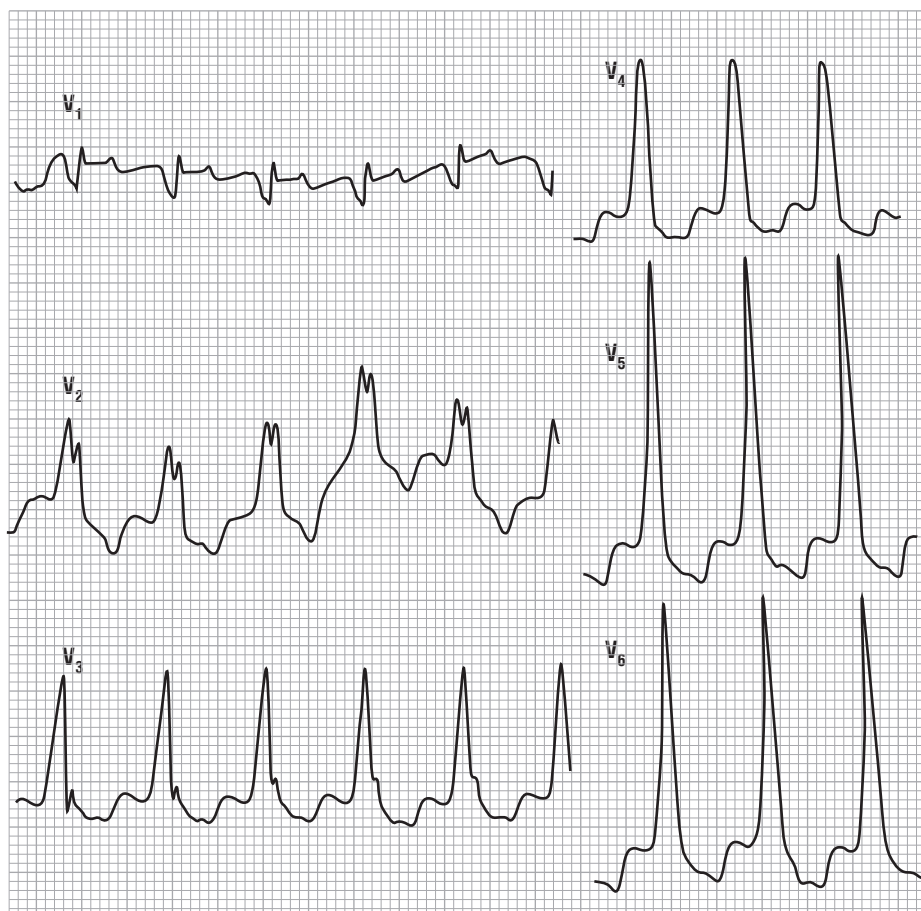


Рис. 2. Электрокардиограмма перед оперативным вмешательством

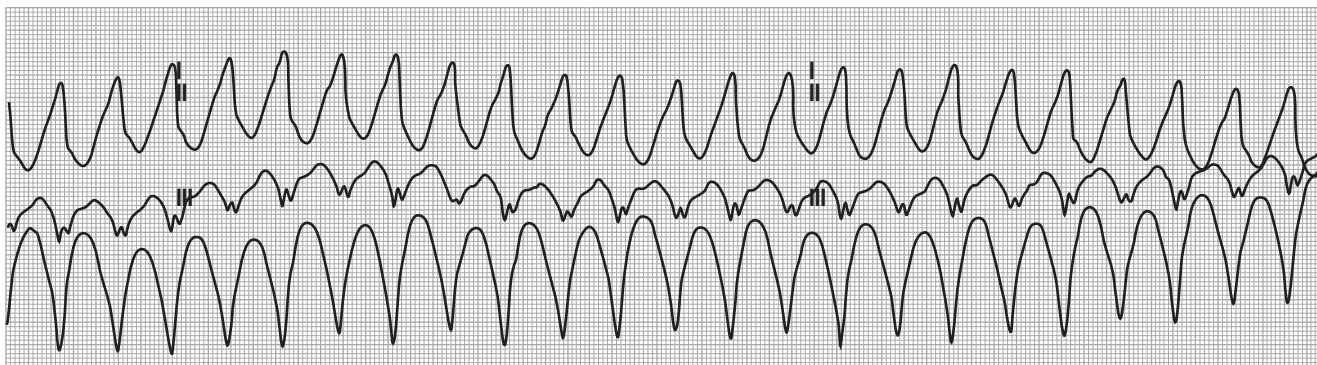


Рис. 3. Фибрилляция предсердий с проведением по дополнительным предсердно-желудочковым соединениям

вновь произошел приступ аритмии – фибрилляция предсердий (ФП) с проведением через ДПЖС, во время которого пациент был взят в рентгенооперационную (рис. 3).

Пациент был доставлен в рентгенооперационную в стабильном состоянии с частотой сокращения желудочков (ЧСЖ) 150/мин, артериальным давлением (АД) – 90/60 мм рт.ст., манифестирующим проведением по ДПЖС. Выполнено три радиочастотных воздействия в правой заднебоковой области, с прекращением проведения по ДПЖС на 1-й минуте воздействия. Проведены контрольные воздействия.

Послеоперационный период протекал без осложнений, контрольное ЧП ЭФИ без нарушений ритма. Выписан из стационара под наблюдение кардиолога по месту жительства с диагнозом «манифестирующий синдром WPW. Трепетание предсердий с проведением 2:1 по ДПЖС. РЧА ДПЖС 25.01.2017. НО. Табакокурение».

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент К., 66 лет, поступил в отделение ОХЛСНР и имплантации ЭКС СОККД с направительным диагнозом «нарушение ритма сердца, пароксизмальная тахикардия с широкими комплексами QRS: наиболее вероятно трепетание предсердий + полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ)» (рис. 4).

Из анамнеза стало известно, что приступы учащенного сердцебиения беспокоят пациента более 10 лет. В 2006 г. у него был диагностирован синдром WPW. От медикаментозного и оперативного лечения пациент длительно воздерживался. За 10 дней до госпитализации в СОККД у пациента случился приступ учащенного сердцебиения, который сопровождался головокружением и обморочным состоянием. Бригада скорой медицинской помощи госпитализировала мужчину в кардиологический стационар по месту жительства, при обследовании был поставлен диагноз «нарушение ритма сердца, желудочковая тахикардия». С учетом гемодинамически значимой аритмии ритм был восстановлен при помощи электроимпульсной терапии (ЭИТ), назначена антиаритмическая терапия (пропафенон – 450 мг/сут). Далее пациент был переведен с вновь возникшим пароксизмом в СОККД для дообследования и планирования дальнейшей тактики лечения (рис. 5, 6).

Пациенту была проведена ЭхоКГ: сократительная способность миокарда ЛЖ сохранена, удовлетворительная, фракция выброса ЛЖ по Симпсону – 58%; клапанной патологии не выявлено, дилатация предсердий. По данным ЧП ЭФИ: на исходной ЭКГ трепетание предсердий с частотой сокращения предсердий 300/мин, проведение 2:1 по пучку Кента. Введены раствор АТФ 1 мл внутривенно болюсом – без эффекта; раствор пропанорма 140 мг внутривенно. На ЭКГ ширина QRS – 80 мс (проведение по АВ-соединению), ТП сохраняется. Частота сокращений предсердий – 220/мин, проведение 2:1. Заключение: 1. Интермиттирующий WPW. 2. Пароксизмальное трепетание предсердий, правильная форма (рис. 7).

Пациент был доставлен в рентгенооперационную в стабильном состоянии с ЧСЖ 150/мин, АД – 110/70 мм рт.ст., манифестирующее проведение по ДПЖС.

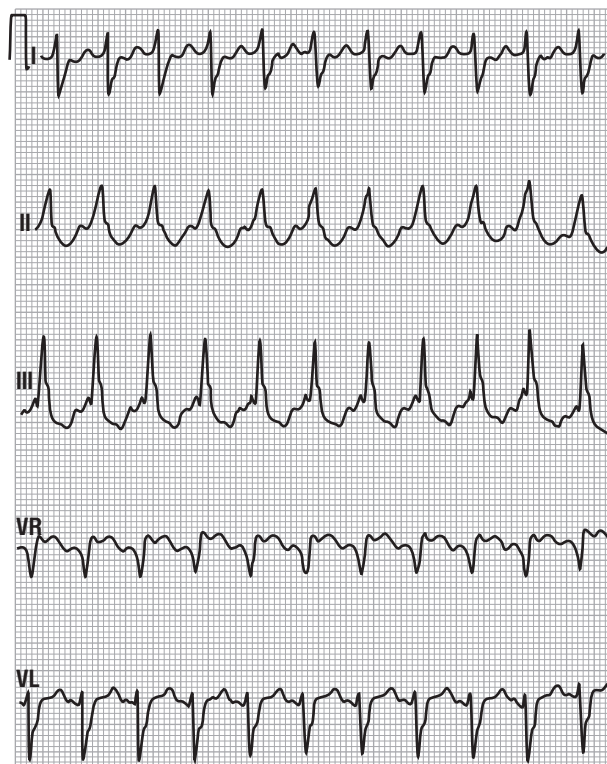


Рис. 4. Электрокардиограмма при поступлении в кардиологический стационар по месту жительства

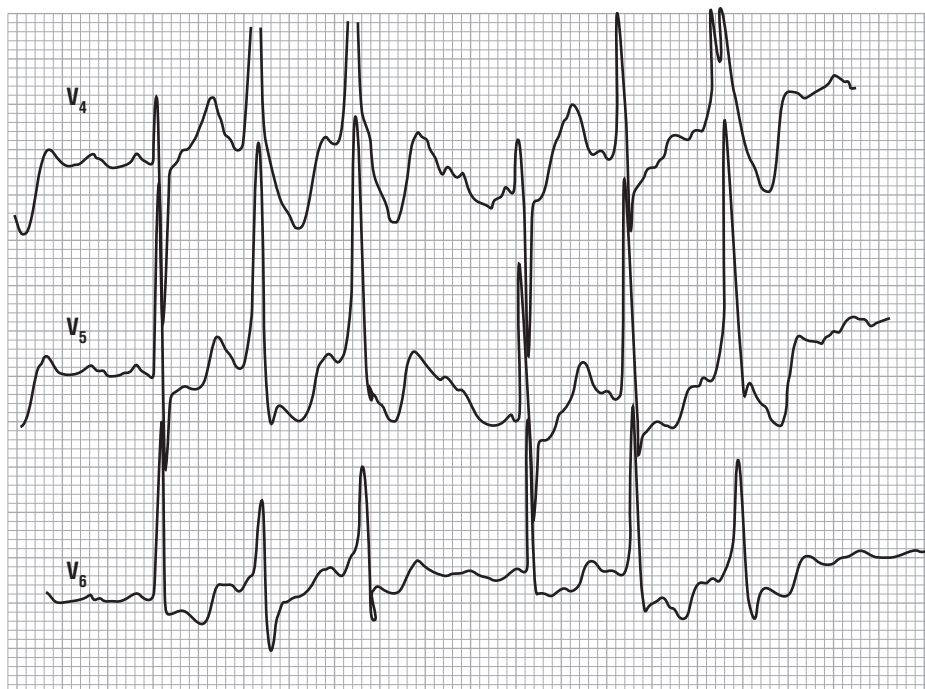


Рис. 5. Электрокардиограмма при поступлении в Самарский областной клинический кардиологический диспансер

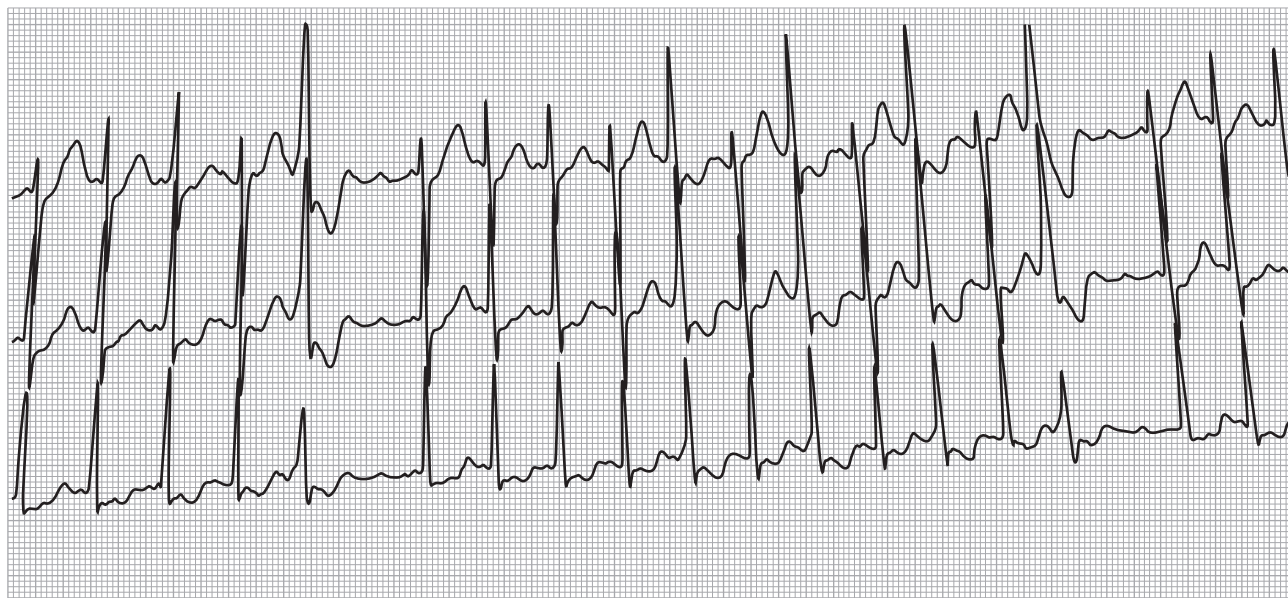


Рис. 6. Запись электрокардиограммы после введения пропанорма, проведение чередуется через атриовентрикулярное соединение и дополнительные предсердно-желудочковые соединения

Выполнено три радиочастотных воздействия в левой заднебоковой области, с прекращением проведения по ДПЖС на 1-й минуте воздействия. Проведены контрольные воздействия.

Послеоперационный период протекал без осложнений, контрольное ЧП ЭФИ – без нарушений ритма. Выписан из стационара под наблюдение кардиолога по месту жительства с диагнозом «трепетание предсердий, персистирующее течение. Пароксизм от 20.01.2016 купирован ЭДС 23.12.2016. Интермиттирующий WPW-синдром. ПБПНПГ. РЧА ДПЖС 25.01.2017. Желудочковая экстраси-

столия III класс по Лауну; Н I (NYHA II ФК). Хроническая железодефицитная анемия, легкая степень. Хронический геморрой, вне обострения».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наджелудочковые тахикардии в практике кардиолога встречаются ежедневно. Синдром WPW, фибрилляция/трепетание предсердий – самые распространенные. Нередко мы забываем о возможном сочетании этих аритмий, что усложняет клиническую диагностику и постановку диагноза.

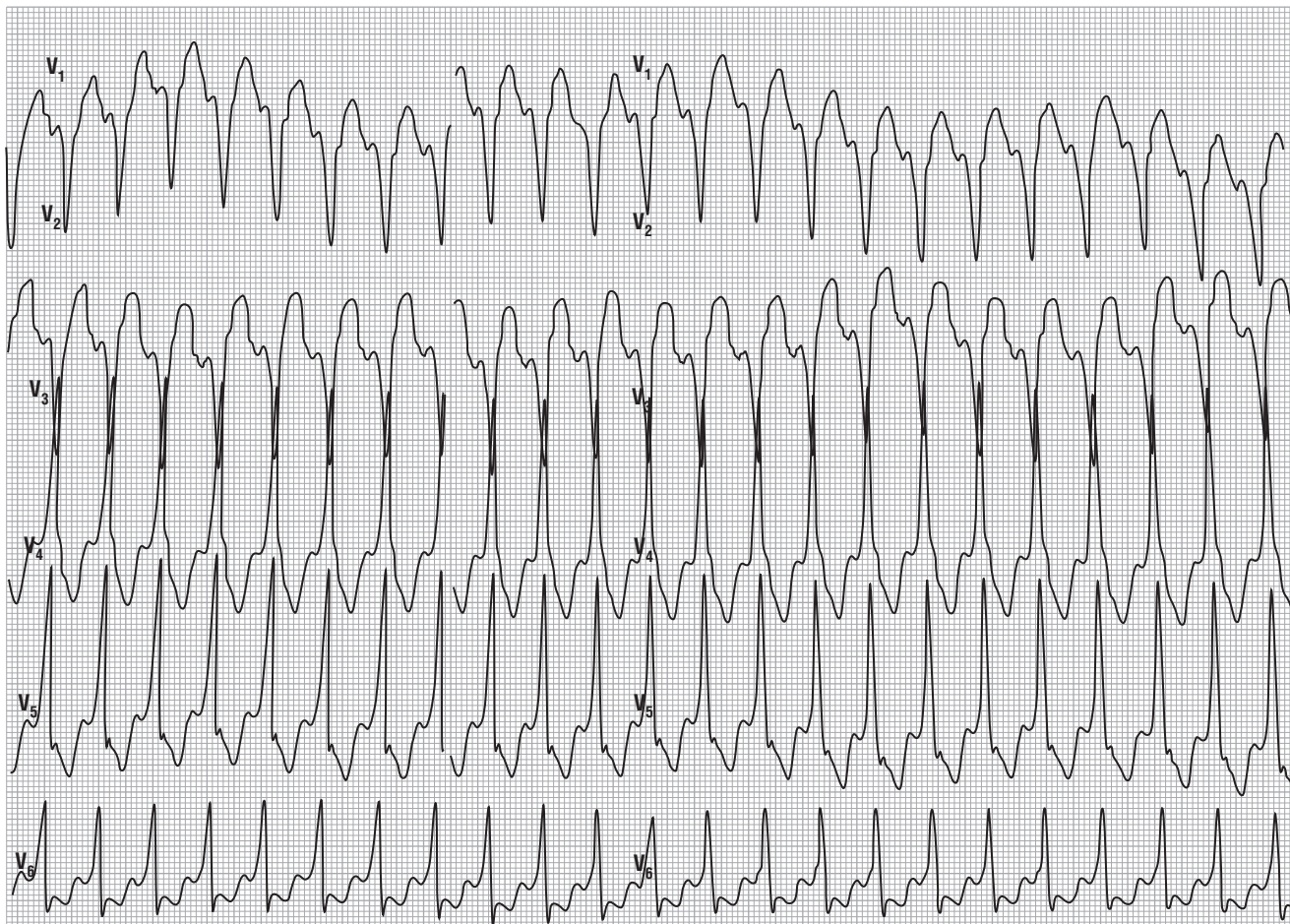


Рис. 7. Чреспищеводная электрокардиограмма – трепетание предсердий 2:1 с проведением по дополнительным предсердно-желудочковым соединениям

Зафиксированный на ЭКГ пароксизм тахикардии с широкими желудочковыми комплексами может быть желудочковой тахикардией или, как в нашем клиническом примере, сочетанием устойчивого пароксизма ТП 2:1 и манифестирующего синдрома WPW [12]. На сегодняшний день ЧП ЭФИ – актуальный и доступный инструмент для диагностики наджелудочковых аритмий. К тому же данный метод позволяет оценить риск ВСС у конкретного пациента с помощью определения длительности АЭРП ДПЖС и выявления сопутствующих наджелудочковых тахиаритмий, особенно ТП [14]. Как известно, пациенты с коротким АЭРП имеют более высокий риск ВСС, а наличие ТП у данной группы пациентов повышает этот риск. Поскольку морфологическим

субстратом синдрома WPW являются ДПЖС, способные проводить электрические импульсы от предсердий к желудочкам [13], «золотым стандартом» лечения синдрома WPW в настоящее время принято считать радиочастотную абляцию, являющуюся безопасным и высокоэффективным методом [15]. Грамотная диагностика и своевременно проведенное интервенционное лечение пациентов в представленных клинических случаях улучшило их качество жизни, обусловленное отсутствием приступов сердцебиения и отказом от длительного приема антиаритмической терапии. Кроме того, есть основания считать прогноз заболевания в данном случае благоприятным за счет снижения риска ВСС.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»:

Долгинина Светлана Игоревна – врач-кардиолог консультативно-реабилитационного отделения

E-mail: s.dolginina@gmail.com

Солдаткина Инна Петровна – врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики

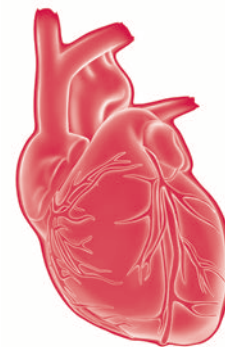
E-mail: inna353@land.ru

Лапшина Наталья Всеволодовна – заведующая отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма и имплантации электрокардиостимуляторов

E-mail: natlapcardio@list.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Корнелюк И.В., Персидских Ю.А., Алексеевская И.Н. // Здравоохранение. 2007. № 10. С. 57–60.
2. Лебедев Д.С. Тахикардия с широкими комплексами QRS (Дифференциальный диагноз, лечебная тактика) // Вестн. аритмологии. 1998. № 7. С. 65–73.
3. Ардашев А.В., Рыбаченко М.С., Желяков Е.Г. и др. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение // Кардиология. 2009. № 10. С. 84–94.
4. Gollob M.H., Green M.S., Tang A.S., Gollob T. Et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff–Parkinson–White syndrome // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344, N 24. P. 1823–1831.
5. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб. : Гиппократ, 1992. 672 с.
6. Ардашев А.В. Трепетание предсердий. М. : Медпрактика, 2013. 230 с.
7. Осмоловский А.Н. Пароксизмальные тахикардии с широкими комплексами и способы их лечения // Мед. новости. 2008. № 11. С. 57–62.
8. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта // Анналы аритмологии. 2015. № 12 (1). С. 25–37.
9. Клинические рекомендации ВНОА по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и при-
менению имплантируемых антиаритмических устройств. М. : Новая редакция, 2013.
10. Маматказина Р.Р., Колос И.П., Сердюк С.Е. и др. 1С-индуцированное трепетание предсердий у пациента с синдромом WPW: клинический случай и обзор литературы // Рационал. фармакотер. в кардиологии. 2012. № 8 (2). С. 196–200.
11. Меликулов А.Х., Сокольская М.А., Сергеев А.В., Калысов К.А. Успешное хирургическое лечение пароксизмальной наджелудочковой тахикардии у пациентки с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта во втором триместре беременности // Анналы аритмологии. 2015. № 12 (4). С. 245–251.
12. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Щикота А.М. и др. Дифференциальная диагностика «широких» тахикардий // Рус. мед. журн. 2012. № 14. С. 734–740.
13. Ревивили А.Ш. Катетерная абляция тахиаритмий: современное состояние проблемы и перспективы развития // Вестн. аритмологии. 1998. № 8. С. 71–72.
14. Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Конев А.В. и др. Типичное трепетание предсердий: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение // Кардиология. 2010. № 4. С. 57–65.
15. Бокерия Л.А., Базаев В.А., Меликулов А.Х. и др. Современное состояние диагностики и лечения трепетания предсердий // Анналы аритмологии. 2005. № 3. С. 39–45.



Лечение артериальной гипертонии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией

Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Геронтологического общества при Российской академии наук, Российского медицинского общества по артериальной гипертонии

Рабочая группа по подготовке текста: Ткачева О.Н. (председатель), Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., Шарашкина Н.В., Остапенко В.С.

Комитет экспертов: Анисимов В.Н., Архипов М.В., Баранова Е.И., Бойцов С.А., Болотнова Т.В., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Жернакова Ю.В., Захарова Н.О., Ильницкий А.Н., Караева Е.В., Карпов Ю.А., Кисляк О.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Конради А.О., Мартынов А.И., Медведева И.В., Моисеев В.С., Недогода С.В., Оганов Р.Г., Орлова Я.А., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Подзолков В.И., Прощаев К.И., Скибицкий В.В., Фомин И.В., Фролова Е.В., Хавинсон В.Х., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чукаева И.И., Шабалин В.Н.

Arterial hypertension management in patients aged older than 80 years and patients with the senile asthenia

A position agreement of the experts of Russian association of gerontologists and geriatricians, Gerontological society of Russian Academy of Sciences, Russian medical society for arterial hypertension

Task Force Members: Tkacheva O.N. (Chairperson), Runikhina N.K., Kotovskaya Yu.V., Sharashkina N.V., Ostapenko V.S.

Expert Committee: Anisimov V.N., Arkhipov M.V., Baranova E.I., Boytsov S.A., Bolotnova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Grinshtein Yu.I., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Zhernakova Yu.V., Zakharova N.O., Ilnitsky A.N., Karaeva E.V., Karpov Yu.A., Kisliak O.A., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Konradi A.O., Martynov A.I., Medvedeva I.V., Moiseev V.S., Nedogoda S.V., Oganov R.G., Orlova Ya.A., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Podzolkov V.I., Proschaev K.I., Skibitsky V.V., Fomin I.V., Frolova E.V., Khavinson V.Kh., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chukaeva I.I., Shabalin V.N.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
 АГТ – антигипертензивная терапия
 АД – артериальное давление
 АК – антагонисты кальция
 БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ЕОАГ – Европейское общество по артериальной гипертонии
 ЕОК – Европейское общество кардиологов
 иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 КГО – комплексная гериатрическая оценка
 РКИ – рандомизированные клинические исследования
 САД – систолическое артериальное давление
 ССА – синдром старческой астении
 ТД – тиазидные/тиазидоподобные диуретики
 β-АБ – β-адреноблокаторы
 HYPVET – Hypertension in the Very Elderly Double Blind Trial
 SPRINT – Systolic Blood Pressure Intervention Trial

ВВЕДЕНИЕ

Обобщенный термин «артериальная гипертензия (АГ) у пожилых» объединяет гетерогенную группу пациентов пожилого (60–74 лет) и старческого (75–89 лет) возраста, а также долгожителей ≥ 90 лет. Такое обобщение не учитывает, что с возрастом, особенно >80 лет, растет частота развития синдрома старческой астении [ССА, код R.54 по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), соответствующего термину «frailty» в англоязычной литературе]. Появление и прогрессирование ССА повышает риск развития зависимости от посторонней помощи и ухудшает прогноз пациента; это принципиально меняет приоритеты ведения пациентов. При этом старение является не единственной причиной ССА (блок 1).

Блок 1. Синдром старческой астении: ключевые положения

- ССА – ассоциированный с возрастом синдром, отражающий накопление дефицитов функций организма, связанных со старением. Риск развития ССА особенно возрастает после 80 лет.
- Развитие и прогрессирование ССА повышает риск развития зависимости от посторонней помощи и ухудшает прогноз пациента.
- Существует широкая межиндивидуальная вариабельность времени начала старения с появлением признаков ССА и скорости его прогрессирования.
- Возможно раннее (преждевременное) старение с появлением признаков ССА в возрасте 60–70 лет. У некоторых людей ССА не развивается даже в очень преклонном возрасте.
- Развитие ССА меняет взаимосвязь между традиционными факторами риска смерти, в том числе сердечно-сосудистой, и исходами, что требует особых подходов к их коррекции.

Контролируемые рандомизированные клинические исследования (РКИ) предоставили убедительные доказательства снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) у пожилых людей при лечении систоло-диастолической и изолированной систолической АГ и дали основания полагать, что эффективная АГТ может отдалить развитие составляющих ССА, в частности деменции. В этом отношении особо можно отметить результаты исследования Syst-Eur (**S**ystolic **H**ypertension in **E**urope trial), которое продемонстрировало достоверное снижение частоты деменции на фоне активной терапии, основанной на антагонисте кальция (АК) нитрендипине, по сравнению с плацебо у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ [1]. В настоящее время АГТ относится к доказанным факторам, снижающим риск развития болезни Альцгеймера [2].

Лечение АГ у пациентов ≥ 80 лет заслуживает отдельного обсуждения. Эта возрастная группа растет быстрее, чем какая-либо другая, а ожидаемая продолжительность жизни этих людей за последние 50 лет выросла на 50%. Заболева-

емость, коморбидность и потеря способности к самообслуживанию существенно возрастают после 80 лет [3–5].

Пациенты в возрасте ≥ 80 лет длительное время были мало представлены в РКИ, в связи с чем до получения результатов HYVET (**H**ypertension in the **V**ery **E**lderly **D**ouble **B**lind **T**rial), в которое включены пациенты с АГ именно этой возрастной группы, вопрос о пользе АГТ у этой категории людей оставался открытым [6]. Однако в силу критериев формирования группы наблюдения и это исследование не дало полного ответа, поскольку, как и предыдущие, не включало пациентов, находящихся в домах престарелых и/или страдающих деменцией. Иными словами, данные по лечению АГ у пациентов ≥ 80 лет по-прежнему ограничены, но определенно указывают на то, что тактика их ведения должна отличаться от пациентов более молодого возраста.

В 2011 г. Американской ассоциацией сердца и Американской коллегией кардиологов впервые был опубликован отдельный документ, посвященный лечению АГ у пожилых, в котором были сделаны акценты на проблемы лечения АГ у пациентов старческого возраста с ССА [7]. В частности, в нем подчеркивалось, что, несмотря на накопленные данные о пользе лечения, не следует назначать АГТ всем без исключения пациентам с АГ ≥ 80 лет и при решении о начале лечения врач должен учитывать общее состояние больного.

В том же году группа пациентов с АГ ≥ 80 лет впервые была выделена в общих рекомендациях по АГ британских экспертов [8], которые на основании исследования HYVET установили для этой популяции более высокие уровни артериального давления (АД) для начала АГТ и его целевые значения.

В 2013 г. рекомендации Европейского общества по АГ (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению АГ не только выделили группу пациентов ≥ 80 лет, установив для них особые уровни АД для начала АГТ и целевого АД, но и ввели разделение пациентов пожилого возраста на «крепких» и «хрупких» [9], подразумевая знания врачами критериев их выделения и достаточно развитой системы оказания гериатрической помощи в европейских странах.

Признание ограниченности данных по ведению АГ у пациентов старческого возраста, необходимости особого подхода и участия гериатра в их ведении привело к созданию в 2015 г. ЕОАГ, ЕОК и Обществом гериатрической медицины Евросоюза совместной рабочей группы для изучения особенностей течения АГ у лиц ≥ 80 лет, результатом работы которой стала публикация мнения экспертов по этому вопросу в 2016 г. [10, 11].

В РФ развитие гериатрической помощи существенно отстает от европейских стран, однако в последние годы значительно повысилось внимание к проблемам пациентов пожилого и старческого возрастов. В 2016 г. Минздравом России был утвержден Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «гериатрия» (Приказ № 38н от 29.01.2016) [12]. В соответствии с Порядком, гериатрическая помощь оказывается пожилым (≥ 60 лет) пациентам с ССА. Основной целью гериатрической помощи является

предупреждение развития преждевременного старения, сохранение и восстановление способности пациентов к самообслуживанию, функциональной активности и независимости от посторонней помощи в повседневной жизни, улучшение качества жизни, снижение смертности.

В марте 2016 г. Российским геронтологическим научно-клиническим центром была инициирована подготовка документа, отражающего согласованное мнение российских экспертов в области гериатрии и АГ.

Цели документа:

- информировать врачей, связанных с лечением АГ, о ССА, его скрининге и показаниях для консультации гериатра;
- привлечь внимание врача к клинически значимым феноменам при измерении АД у пациентов пожилого и старческого возрастов, прежде всего к ортостатической гипотонии;
- суммировать информацию о взаимосвязи АД с исходами у очень пожилых и при ССА;
- представить современное состояние проблемы лечения АГ у пациентов ≥ 80 лет и пациентов с ССА;
- предоставить согласованное мнение экспертов по ключевым вопросам ведения АГ у пациентов ≥ 80 лет и пациентов с ССА.

Синдром старческой астении: определение, патогенез, эпидемиология, диагностика

Определение. Старческая астения – ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого являются общая слабость, медлительность и/или непреднамеренная потеря веса, снижение физической и функциональной активности многих систем, адаптационного и восстановительного резервов организма. ССА способствует развитию зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни, утрате способности к самообслуживанию и ухудшает прогноз состояния здоровья [13, 14].

Патогенез старческой астении. Мишенями ССА являются костно-мышечная, иммунная и нейроэндокринная системы (табл. 1) [15].

Таблица 1. Мишени старческой астении

Система	Проявления старческой астении
Костно-мышечная система	Снижение мышечной массы Нарушение мышечной терморегуляции Снижение потребления мышцами кислорода Нарушение иннервации мышечной ткани Снижение мышечной выносливости
Иммунная система	Снижение продукция иммуноглобулинов классов А и G, ИЛ-2 Активация продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6)
Нейроэндокринная система	Снижение продукции и содержание гормона роста, эстрогена и тестостерона, инсулиноподобного фактора роста – 1, витамина D Увеличение инсулинорезистентности Повышение симпатического тонуса Нарастание стероидной дисрегуляции

Примечание. ИЛ – интерлейкин.

Основу патогенеза ССА составляют 3 тесно взаимосвязанных возрастзависимых состояния: синдром недостаточности питания (мальнутриция), саркопения и снижение метаболического индекса [16].

Синдром мальнутриции развивается вследствие ассоциированных с процессом старения снижения здоровья ротовой полости, уменьшения вкусовой чувствительности и появления синдрома быстрого насыщения. В результате снижаются аппетит, объем и качество потребляемой пищи. Основные клинические проявления синдрома мальнутриции включают снижение мышечной силы и выносливости, уменьшение физической активности, активности в повседневной жизни, снижение массы тела. Саркопения, или возраст-ассоциированная мышечная слабость, – следствие повышения активности субклинического воспаления, окислительного стресса и взаимодействия этих факторов с мальнутрицией. Саркопения – пусковой патогенетический фактор развития нарушений баланса, синдрома падений, остеопении. При саркопении снижается чувствительность периферических тканей к инсулину и интенсивность метаболических процессов. Все это вместе приводит к нарушению функционирования всех органов и систем, включая когнитивные функции. При минимальных внешних или внутренних воздействиях этот замкнутый патологический круг: синдром мальнутриции, саркопения, снижение метаболического индекса и уровня физической активности в минимальные сроки способен привести к ухудшению состояния здоровья, инвалидности и смерти. Следует отметить, что развитию саркопении в пожилом и старческом возрасте способствует недостаточная физическая активность в среднем возрасте и/или ее снижение по мере старения. У лиц с ожирением снижение мышечной массы может быть замаскировано высокой общей массой тела (саркопеническое ожирение). Поэтому выявление саркопении требует специальных методов исследования, а также прямой и косвенной оценки мышечной силы и сохранности мышечных функций: динамометрия, скорость ходьбы и т. д.

Хорошо документировано, что длительный анамнез повышенного АД способствует развитию ССА и других гериатрических синдромов у пожилых пациентов [17–19].

ССА тесно ассоциирована с инвалидностью и сопутствующими заболеваниями, но может развиваться самостоятельно [20]. Риск развития ССА у пациентов с несколькими хроническими заболеваниями значительно выше [21]. Приблизительно у 50% пожилых людей выявляется старческая преастения. Считается, что при отсутствии адекватных мер лечения и реабилитации преастения переходит в развернутую форму в течение 4–5 лет [14].

Эпидемиология. Распространенность ССА составляет 14% среди самостоятельно живущих лиц ≥ 65 лет, но эти данные могут значительно варьировать в зависимости от метода выявления [22]. Распространенность ССА увеличивается с возрастом, достигая 16% среди людей в возрасте 80–84 лет и 26% в возрасте ≥ 85 лет [23]. Значительно чаще ССА встречается среди проживающих в домах престарелых и пациентов с хроническими заболеваниями и присутствует почти у половины пациентов с хрониче-

ской сердечной недостаточностью или хронической obstructивной болезнью легких, у каждого 5-го пациента с хронической болезнью почек 3б–5-й стадий [24, 25].

По данным российской программы ХРУСТАЛЬ, по крайней мере 25% людей ≥ 65 лет частично зависимы в повседневной жизни, при этом зависимость определяется именно функциональными нарушениями, а не количеством сопутствующих заболеваний [26].

Диагностика и алгоритм ведения. ССА включает >85 различных гериатрических синдромов, и основными из них являются падения, недостаточность питания (мальнутриция), саркопения (уменьшение массы и силы мышечной ткани), недержание мочи, сенсорные дефициты, когнитивные нарушения, депрессия. Осведомленность о ССА и наиболее распространенных гериатрических синдромах становится неотъемлемой частью клинической практики врачей различных специальностей, особенно врачей общей практики, семейных врачей и терапевтов.

В алгоритме выявления ССА можно выделить 2 составляющие: качественное выявление фенотипа и количественную оценку ССА с использованием индекса ССА (рис. 1). Эти не альтернативные, но взаимодополняющие подходы к оценке пожилого человека, предназначенные для разных целей.

Качественный подход больше подходит для немедленного выявления пожилых людей с признаками ССА и отбора пациентов для обязательного последующего обследования врачом-гериатром – комплексной гериатрической оценки (КГО) [27]. В основе качественного подхода лежит классическое определение ССА, которое включает сочетание 5 компонентов:

- потеря веса (саркопения);
- снижение силы кисти, доказанное динамометрией;
- выраженная слабость и повышенная утомляемость;
- снижение скорости передвижения;
- значительное снижение физической активности.

ССА устанавливается при наличии ≥ 3 признаков [13].

Как следует из определения, даже качественная диагностика ССА требует специального оборудования (ди-

намометра), пространства и времени для определения скорости ходьбы, что ограничивает возможности использования такого подхода в широкой клинической практике, например участковым терапевтом. Поэтому для скрининга используются опросники, в частности «Возраст не помеха» (РГНКЦ, 2016), учитывающий основные компоненты ССА (табл. 2) (https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/032/212/original/000/032/212/original/алгоритм_по_синдрому_старческой_астении.pdf?1471422279).

7 вопросов позволяют выявить наиболее распространенные гериатрические синдромы: клинические проявления саркопении, когнитивные нарушения, расстройства настроения, недержание мочи, недоедание, нарушение походки и равновесия, снижение слуха и зрения [28, 29]. Важно отметить, что в зависимости от клинической ситуации информация, необходимая для применения этой скрининговой шкалы, может быть получена как при сборе анамнеза – врач задает соответствующие вопросы по ходу беседы с пациентом в любом порядке, так и путем использования данного опросника как анкеты. Ключевым является знание врача о необходимости получения и соответствующей интерпретации информации по 7 вопросам шкалы «Возраст не помеха». Результаты опросника позволяют определить потребность в консультации гериатра и выполнении КГО (см. рис. 1). КГО – междисциплинарный диагностический процесс, результатом которого является разработка комплекса мер, направленных на долгосрочную поддержку пожилого человека, создание координированного плана лечения и долговременного наблюдения (табл. 3). КГО позволяет количественно оценить накопленные дефициты в физическом, функциональном, когнитивном, психологическом и социальном статусах пациента и определить индекс «хрупкости».

Индекс ССА по данным КГО более точно определяет состояние пациента, он более чувствителен к изменениям, чем качественно выявленный ССА [30, 31]. В настоящее время нет унифицированного подхода к определению



Рис. 1. Алгоритм диагностики синдрома старческой астении

Таблица 2. Скрининговый опросник «Возраст не помеха» для выявления синдрома старческой астении

№	Вопросы	Ответ
1	Похудели ли вы на ≥ 5 кг за последние 6 мес?*(Вес)	Да/Нет
2	Испытываете ли вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?	Да/Нет
3	Были ли у вас в течение последнего года травмы, связанные с падением?	Да/Нет
4	Чувствуете ли вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (Настроение)	Да/Нет
5	Есть ли у вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/Нет
6	Страдаете ли вы недержанием мочи?	Да/Нет
7	Испытываете ли вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Ходьба до 100 м; подъем на 1 лестничный пролет)	Да/Нет

Примечание. * – имеется в виду непреднамеренное снижение веса. Выявление этого синдрома требует анализа клинической ситуации с тщательной оценкой характера питания и онконастороженностью. За каждый ответ «да» начисляется 1 балл. 3 балла – высоковероятен ССА, показана консультация гериатра с составлением индивидуального плана ведения пациента. 2 балла – вероятен ССА (преастения), коррекция выявленных нарушений, при возможности может быть рассмотрено направление к гериатру. 0 баллов – нет ССА.

Название опросника «ВоЗРАСТ Не ПоМеХа» подсказывает врачу параметры, требующие оценки: В – вес, ЗР – зрение, С – слух, Т – травмы, Н – настроение, П – память, М – моча, Х – ходьба.

Таблица 3. Составляющие комплексной гериатрической оценки

Компонент КГО	Описание
Анамнез	Условия жизни, качество питания, сна, наличие хронической боли, потребности в помощи, отношение к старости, жизненные приоритеты
Физический статус	Выявление гериатрических синдромов, например, синдрома падений, недержания мочи, мальнутриции, снижение физической активности и др.
Функциональный статус	Оценка базовой и инструментальной функциональной активности, тесты для оценки мобильности, определение мышечной силы
Нейропсихическое исследование	Выявление изменений психического статуса – когнитивный дефицит, деменция, депрессия, психологических особенностей личности
Социальный статус	Выявление социальной роли и характера социальных взаимоотношений: условия проживания, потребность в социальной помощи и уходе

индекса ССА, и методология его расчета зависит от детализации КГО. Как правило, для корректного определения индекса «хрупкости» требуется оценить не менее 40 параметров.

Гериатр составляет индивидуальный план ведения пациента, который включает рекомендации по диете, физической активности, медикаментозной и немедикаментозной терапии, обустройству быта, необходимости адаптивных технологий, социальной поддержке и уходу.

Могут быть даны рекомендации для семьи или опекуна, сиделки, осуществляющих уход за пожилым пациентом с ССА.

Профилактика развития ССА и его прогрессирования включает комплекс мер, направленных на обеспечение полноценного питания, поддержание физической и социальной активности, профилактику возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе атеросклеротических осложнений и гериатрических синдромов (блок 2).

Блок 2. Профилактика синдрома старческой астении

- | | |
|---|--|
| F – food intake maintenance | X – ходьба и тренировка мышц |
| R – resistance exercises | P – рациональное питание |
| A – atherosclerosis prevention | У – улучшение баланса |
| I – isolation avoidance | П – профилактика осложнений атеросклероза |
| L – limit pain | К – купирование боли и коррекция гериатрических синдромов |
| T – tai-chi or other balance exercises | И – избегание социальной изоляции |
| Y – yearly functional checking | Е – ежегодная оценка функциональной активности |

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И СИНДРОМ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ

Повышенное АД. Установлено, что повышенное АД в среднем возрасте ассоциировано с худшим физическим состоянием и функциональным статусом (инвалидностью) в пожилом возрасте [18]. Однако взаимосвязь повышенного АД у людей в старшем возрасте с их физической и функциональной активностью неоднозначна. При одномоментном обследовании пожилых людей была выявлена ассоциация повышенного АД с инвалидностью, медленной скоростью или нарушением ходьбы, снижением инструментальной и повседневной деятельности. В проспективных исследованиях было установлено, что в возрасте 70–80 лет не только высокое АД ассоциировано со снижением скорости ходьбы, но и низкое АД связано с ухудшением физического состояния, в частности со снижением силы рук [19].

У пациентов старческого возраста с ССА низкий уровень АД связан с ухудшением когнитивного статуса. У пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями низкий уровень диастолического АД (ДАД) был связан с прогрессированием атрофии мозга и ухудшением функционирования [32, 33]. Было выявлено, что уровень АД у людей старческого возраста постепенно начинает снижаться за 3 года до смерти [34]. В группе пациентов ≥ 85 лет высокое АД ассоциировалось с лучшей выживаемостью в отличие от данных для 75-летних пациентов, у которых отмечалась общая закономерность связи АД и ухудшения прогноза жизни [35].

Таким образом, для людей старшего возраста снижение уровня АД [низкие показатели систолического (САД) и ДАД], вероятно, является индикатором старения сердечно-сосудистой системы, сопровождается гипоперфузией жизненно важных органов, прежде всего головного мозга, и прогрессированием когнитивных, физических и функциональных расстройств. Высокое АД у очень пожилых людей может быть компенсаторным механизмом для поддержания перфузии органов и предотвращать заболеваемость и функциональный дефицит.

Ортостатическая гипотония является распространенным клиническим синдромом у пожилых пациентов, независимым фактором риска развития ССА, падений, сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Для оценки ортостатической реакции АД у пожилых пациентов рекомендуется выполнять измерение АД и частоты сердечных сокращений после не менее 7 мин в положении лежа и через 1, 2 и 3 мин после перехода в вертикальное положение. Ортостатическая гипотония – снижение АД на $\geq 20/10$ мм рт.ст. при переходе в вертикальное положение у нормотензивных пациентов или $30/10$ мм рт.ст. у пациентов с АД в положении лежа (САД ≥ 160 мм рт.ст.) [36].

Пожилым возрастом считается фактором, ассоциированным с повышением частоты ортостатической гипотонии [37]. Так, по данным исследования TILDA (The Irish Longitudinal Study on Ageing), частота ортостатической гипотонии в общей популяции составляет 6,9%, тогда как среди лиц >80 лет это явление встречается почти в 3 раза чаще (18,5%) [38].

Физиологические причины, обусловленные старением, приводят к уменьшению чувствительности барорецепторов и α -адренергической вазоконстрикторной реакции при симпатической активации, снижению активности блуждающего нерва, уменьшению концентрационной способности почек, повышению сосудистой жесткости, уменьшению диастолического объема левого желудочка и обуславливают широкое распространение ортостатической гипотонии в пожилом и старческом возрасте. Возникновению ортостатической гипотонии способствуют и внешние факторы (недоедание, обезвоживание), различные заболевания, прежде всего сердечно-сосудистые и неврологические, использование препаратов – антигипертензивных и тех, для которых снижение АД является побочным эффектом (фенотиазиды, трициклические антидепрессанты, антипсихотические, миорелаксанты и др.) [36].

Ортостатическая гипотония может быть бессимптомной либо проявляться симптомами, и среди них наиболее характерны головокружение, «легкость в голове», пресинкопе, синкопе. Нередко пациенты испытывают общую слабость, тошноту, когнитивный дефицит, ватность ног, головную боль, нечеткость зрения, боли в области шеи, ортостатическую одышку и боли в груди [36]. Симптомы ортостатической гипотонии появляются при вставании либо через некоторое время пребывания в положении стоя и проходят в положении лежа или сидя. Симптомы могут усугубляться при нагрузке, длительном пребывании в положении стоя, повышении температуры окружающей среды или после приема пищи.

Имеются данные о том, что ортостатическая гипотония сопровождается более высокой смертностью и более высокой частотой сердечно-сосудистых событий [39–41].

АГ, особенно неконтролируемая, повышает частоту ортостатической гипотонии. Долгое время было принято считать, что снижение АД при применении антигипертензивных препаратов может усугубить ортостатическую гипотонию и увеличить риск падений у пожилых людей, но существующие в настоящее время данные не подтверждают эту точку зрения. Например, в Бостонском исследовании ($n=722$ в возрасте ≥ 70 лет) пожилых с АГ и без было показано, что распространенность ортостатической гипотонии у пациентов с контролируемой АГ ниже, чем при неконтролируемой АГ, а при неконтролируемой АГ в сочетании с ортостатической систолической гипотонией риск падений в течение года увеличивается в 2,5 раза [42]. У пациентов с неконтролируемой АГ и ортостатической гипотонией падения ассоциированы с нарушением равновесия при вставании в первые несколько секунд из-за невозможности поддержать адекватную перфузию головного мозга, повышен риск травм и смерти [43, 44].

Ортостатическая гипертензия – феномен, которому уделяется значительно меньше внимания, чем ортостатической гипотонии, четкие критерии отсутствуют. В последние годы появились данные о том, что такой вид ортостатической реакции также является прогностически неблагоприятным и повышает риск ишемического инсульта в 2,5 раза [45]. Установлено, что ортостатическая

гипертония ассоциирована с возрастом, АГ, сахарным диабетом, дислипидемией. Существуют данные о том, что ортостатическую гипертонию можно рассматривать как маркер предгипертонии и предиктор развития АГ в будущем (относительный риск составляет от 2,17 до 4,74 в зависимости от пола и расы), а также как маркер скрытой гипертонии [45]. Последнее придает ортостатической гипертонии особую значимость, особенно в возрастных группах, для которых однозначно установлено неблагоприятное значение собственно повышенного АД и скрытой АГ. У пациентов очень пожилого возраста с ССА значение ортостатического повышения АД не столь однозначно, поскольку может быть следствием значительного физического усилия, необходимого для вставания.

Наиболее вероятно, риск исходов имеет U-образную зависимость от типа ортостатической реакции. У пожилых и пациентов старческого возраста оба феномена – ортостатической гипотонии и ортостатической гипертонии могут отражать дисрегуляцию АД, связанную с возрастом.

Различия САД между руками также могут иметь важное значение в пожилом возрасте. Разница САД между руками ≥ 10 мм рт.ст. считается специфичным, хотя и недостаточно чувствительным признаком стеноза супраортальных артерий и независимо ассоциирована с развитием ишемической болезни сердца в будущем, повышением риска инсульта и увеличением сердечно-сосудистой смертности [46–49]. Установлена независимая взаимосвязь различий между руками > 10 мм рт.ст. с возрастом, индексом массы тела, дислипидемией, лодыжечно-плечевым индексом и АГ, артериальной ригидностью – каротидно-феморальной скоростью распространения пульсовой волны [50–53]. Для пациентов с ССА данные о прогностическом значении этого феномена отсутствуют.

Псевдогипертония у пожилых – ситуация, когда показатели АД при аускультативном измерении не соответствуют истинному уровню АД при внутриаrтериальной регистрации. Распространенность феномена оценивается в 3–4% среди лиц ≥ 80 лет. Данный феномен обусловлен несдавливаемостью периферических сосудов вследствие их кальцификации и может быть обнаружен при использовании маневра Ослера. Проведение этого теста требует нагнетания воздуха в манжету выше уровня САД с одновременной пальпацией плечевой или лучевой артерий. Проба считается положительной, если хотя бы на одной из этих артерий пульсация сохраняется. Более надежным способом выявления несдавливаемых артерий является ультразвуковое исследование плечевой артерии. Данные о распространенности феномена псевдогипертонии и его клиническом значении достаточно противоречивы.

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ПАЦИЕНТОВ ≥ 80 ЛЕТ: ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В отношении лечения АГ у пациентов с ССА остается открытым ряд принципиальных вопросов (блок 3),

но очевидно, что тактика их ведения должна отличаться от таковой в отношении пациентов без ССА (табл. 4). Принимая во внимание рост частоты ССА с возрастом, вопросы и ограничения лечения АГ у пожилых пациентов касаются прежде всего людей ≥ 80 лет. Однако эти вопросы могут быть актуальными и для людей более молодого возраста (60–70 лет) с преждевременным старением.

Блок 3. Лечение артериальной гипертонии у пожилых: открытые вопросы

Существует ли польза АГТ у пожилых людей с ССА?

Одинакова ли польза АГТ для пациентов с ССА и без него?

Исходный уровень АД для назначения медикаментозной терапии у пациентов с ССА.

Целевой уровень АД для достижения оптимального соотношения польза/риск.

Современные рекомендации по ведению АГ у лиц ≥ 80 лет основаны на результатах исследования HYVET. Напомним, что это исследование было первым специально спланированным рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым у больных АГ этого возраста. Результаты исследования HYVET показали, что у пациентов с АГ ≥ 80 лет назначение индапамида ретард при необходимости в сочетании с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) периндоприлом ведет к существенному снижению риска наступления сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин в сравнении с плацебо [6, 54].

Несмотря на убедительность данных, сохраняется ряд ограничений в отношении лечения АГ у пациентов ≥ 80 лет [6–11, 55, 56]. Во-первых, в настоящее время HYVET остается единственным РКИ, в ходе которого решался вопрос о пользе АГТ в этой возрастной группе. Необходимы дополнительные исследования. Во-вторых, ввиду того что возраст 73% участников исследования HYVET был 80–84 года, 22% – 85–89 лет, эффект лечения АГ у пациентов, возраст которых близок к 90 годам или превышает его, в значительной степени остается неизученным.

В-третьих, исследование было преждевременно остановлено комитетом по мониторингу безопасности ввиду доказательства положительного эффекта АГТ, и период наблюдения был коротким (1,8 года). В дальнейшем открытое наблюдение в течение 1 года после окончания HYVET показало снижение частоты сердечно-сосудистых событий в группе активной терапии [55], однако по-прежнему необходимо определить и более долгосрочные преимущества лечения, что важно, принимая во внимание рост ожидаемой продолжительности жизни в этой возрастной категории. В-четвертых, критерии отбора пациентов были таковы, что в исследование HYVET были включены пациенты в хорошем физическом и психическом состоянии, а пациенты с ССА и множественными заболеваниями, в основном представляющие этот возраст, исключались. Не включали пациентов с ортостатической гипотонией [6].

Дополнительный анализ исследования HYVET не выявил влияния индекса ССА, определенного на основании

Таблица 4. Рекомендации по началу антигипертензивной терапии и целевым уровням артериального давления у людей пожилого и очень пожилого возрастов

Категория пациентов	Начало АГТ и целевые значения АД	Примечание
60–79 лет, без старческой астении	Начало АГТ в зависимости от категории риска сердечно-сосудистых событий. АГТ показана всем пациентам с САД ≥ 160 мм рт.ст. Целевой уровень АД 140–150 мм рт.ст. Начало АГТ может быть рассмотрено при САД ≥ 140 мм рт.ст. с достижением целевого уровня < 140 мм рт.ст. при хорошей переносимости лечения	При развитии старческой астении у пациентов в возрасте 60–79 лет применяются рекомендации для пациентов ≥ 80 лет со старческой астенией. Обязательно проведение ортостатической пробы до и на фоне АГТ. При выявлении ортостатической гипотонии следует оценивать способствующие ей факторы: сопутствующее лечение, недоедание, обезвоживание
≥ 80 лет без старческой астении	Начало АГТ при САД ≥ 160 мм рт.ст. либо продолжать предшествующую АГТ при условии ее хорошей переносимости. Целевое САД 140–150 мм рт.ст. При достижении уровня САД < 130 мм рт.ст. дозы препаратов должны быть уменьшены вплоть до отмены. Начинать АГТ с низкой дозы одного препарата. Комбинированную АГТ назначать только при неэффективной монотерапии. Тщательное мониторингирование в отношении появления признаков старческой астении	Начало АГТ или смена лекарственных препаратов и их доз увеличивает риск падений. Для пациентов ≥ 80 лет со старческой астенией в качестве немедикаментозных мер не рекомендовано снижение веса и ограничение соли
≥ 80 лет со старческой астенией	Индивидуальный подход на основе результатов КГО с определением целевых значений АД и тактики АГТ. Начало АГТ с низких доз и монотерапии под тщательным контролем КГО	

Примечание. Ортостатическая проба – измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) после не менее 7 мин в положении лежа и через 1, 2 и 3 мин после перехода в вертикальное положение. Ортостатическая гипотония – снижение САД на ≥ 20 мм рт.ст. (≥ 30 мм рт.ст. при САД в положении лежа ≥ 160 мм рт.ст.) и/или ДАД на ≥ 10 мм рт.ст. при переходе в вертикальное положение из положения лежа в любой из трех точек измерения или регистрация САД < 90 мм рт.ст. в любой из трех точек измерения в вертикальном положении независимо от уровня САД в положении лежа.

некоторых лабораторных данных и ответов на выборочные вопросы шкал для оценки когнитивного статуса, качества жизни и др., использованных в исследовании, на преимущества АГТ [57]. Такие результаты оптимистичны, но следует помнить о том, что в HUYET не изучали влияние терапии у пациентов с ССА, а также пациентов с полиморбидностью.

Результаты ряда исследований указывают на потенциальное отрицательное влияние ССА на исходы у пациентов с АГ, особенно у получающих АГТ. Например, есть данные о том, что САД у пациентов с большей скоростью ходьбы коррелирует со смертностью, в то время как такая взаимосвязь отсутствует у пациентов с низкой скоростью ходьбы [58]. У пациентов, которые не в состоянии выполнить тест на скорость ходьбы, АД было отрицательно связано с риском смерти [7]. В миланской гериатрической популяции более высокое САД ассоциировалось с более низкой смертностью среди лиц в возрасте ≥ 75 лет, у которых по результатам теста Mini Mental State Examination было < 25 баллов или < 6 баллов по шкале активности в повседневной жизни [59]. Исследование PARTAGE (Predictive Value of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) показало, что закономерности, выявляемые у пациентов среднего возраста, не обязательно присутствуют у пациентов ≥ 80 лет,

проживающих в домах престарелых [60–62]. У этих пациентов значения АД при стандартной процедуре клинического измерения врачом были сопоставимы с таковыми при повторных утренних и вечерних измерениях в течение 3 сут самостоятельного измерения АД [60], и наблюдалась обратная связь между основными исходами: общей смертностью и основными сердечно-сосудистыми событиями, и САД, измеряемым врачом или самостоятельно пациентом [61]. Интересно, что в данном исследовании смертность у больных с САД < 130 мм рт.ст., получавших ≥ 2 антигипертензивных препаратов, была выше по сравнению с имеющими тот же уровень АД, но на фоне одного препарата или без приема АГТ [62]. В другом исследовании более выраженное снижение когнитивных функций отмечалось у пожилых пациентов, получавших АГТ и с САД < 128 мм рт.ст., а у пациентов, не получавших АГТ, такой уровень САД не ассоциировался с ухудшением когнитивных функций [63].

В отношении людей очень пожилого возраста особенно важно помнить о том, что низкое АД и ортостатическая гипотония могут быть связаны с обмороками, падениями, а значит, с травмами и переломами [64–66]. Таким образом, для престарелых пациентов с ССА до назначения лечения следует сопоставлять преимущества, в том числе сохранение способности к самообслуживанию, и риски,

ассоциированные с АГТ. Эти пациенты подвержены риску событий, связанных не только с высоким АД, но и с гипотонией [67, 68]. События, связанные с гипотонией, вероятно, будут более распространены в реальной жизни, чем в исследованиях, где лечение пациента проходит под тщательным контролем врачей. Анализ большой базы данных реальной практики показал значительное увеличение числа госпитализаций по поводу перелома шейки бедра в течение 30 сут после начала АГТ [69]. Такая же картина наблюдалась у пациентов со средним возрастом 80 лет, среди них 26% были в возрасте 86–100 лет, в течение 45 сут после начала АГТ [66].

УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ И ЦЕЛЕВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

В силу патофизиологических особенностей АГ в пожилом и старческом возрасте, доказанных более высоким по сравнению с ДАД прогностическим значением в этой возрастной категории, САД является основным показателем, учитываемым при назначении АГТ и в качестве цели лечения [9, 11].

Однако следует помнить, что слишком низкий уровень ДАД (≤ 60 мм рт.ст.), особенно при сохранении высокого уровня САД, сопряжен с ухудшением прогноза у пожилых пациентов [70].

В исследование HUYET включали пациентов с САД ≥ 160 мм рт.ст., и именно это значение прописано в рекомендациях ЕОК/ЕОАГ 2013 г. как уровень АД, при котором пациентам ≥ 80 лет следует начинать АГТ [9]. Эксперты 8-го Объединенного национального комитета США, Американского общества по АГ/Международного общества по АГ устанавливают для пожилых пациентов более низкий уровень САД для начала лечения – ≥ 150 мм рт.ст. [55, 71], но в связи с тем, что у лиц ≥ 80 лет такой режим не изучался, рекомендации по назначению АГТ при САД < 160 мм рт.ст. не имеют должной доказательной базы. Таким образом, вопрос потенциальной пользы АГТ при САД 140–159 мм рт.ст. в этой возрастной категории остается неясным и неизученным.

Сведения о целевых значениях АД также ограничены. Современные руководства устанавливают их согласно HUYET, т. е. САД < 150 мм рт.ст. [8, 9, 55, 71], однако не указывают уровни, которые могут быть небезопасны для этих пациентов. Этот вопрос очень важен, так как у людей ≥ 80 лет низкие значения АД ассоциированы с повышением заболеваемости и смертности.

Российские эксперты отдельно не выделяют группу пациентов ≥ 80 лет и устанавливают целевое САД у больных пожилого возраста < 140 мм рт.ст., при этом не рекомендуется снижать АД резко. У больных, перенесших инсульт с выраженными остаточными явлениями, допускается снижение САД до 140–150 мм рт.ст. В качестве

нижней границы безопасного снижения АД рекомендовано учитывать уровень 110–115/70–75 мм рт.ст. [56].

Какой уровень АД может быть принят в качестве нижней границы безопасного снижения? По крайней мере 2 исследования с рандомизацией для достижения более или менее жесткого контроля САД не обнаружили преимуществ снижения САД < 140 мм рт.ст. по сравнению с более высокими значениями [71–73]. Есть данные о том, что снижение САД < 120 , 130 или даже 140 мм рт.ст. может быть связано с повышенным риском нежелательных исходов – феномен J-кривой, особенно отчетливый у «хрупких» пациентов. Патофизиологическая гипотеза, объясняющая этот феномен, состоит в том, что у «хрупких» пациентов происходит нарушение механизмов перфузии, и при определенном снижении АД может критически снижаться приток крови к сердцу, головному мозгу, почкам [68, 70]. В большинстве исследований у людей среднего возраста не наблюдается четкого отрицательного влияния снижения АД на перфузию органов и связанных с этим осложнений [74, 75]. С другой стороны, в регистре CLARIFY (The Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease) снижение САД < 120 мм рт.ст. было ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца в 1,56 раза (95% ДИ 1,36–1,81) [76].

В аспекте лечения АГ у пожилых заслуживают внимания результаты исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) – крупного, хорошо спланированного исследования, организованного и субсидированного Национальным институтом здоровья, легких, сердца и крови США [77]. Результаты этого исследования показали, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, уже принимающих антигипертензивные препараты, рандомизированных для достижения САД < 120 мм рт.ст. при автоматическом офисном измерении АД без присутствия медицинского работника, риск сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин ниже по сравнению с пациентами, у которых целевое САД составляло < 140 мм рт.ст., и этот результат был справедлив для пациентов ≥ 75 лет ($n=2600$, 28% группы наблюдения). Однако число пациентов в возрасте ≥ 80 лет было существенно меньше и составляло всего 12,5%. Неоднозначны и другие аспекты исследования SPRINT: отсутствие положительного эффекта в отношении инсультов, маскирующего действия диуретиков на признаки и симптомы сердечной недостаточности, методы измерения АД, почечные исходы и др. И наконец, что еще более важно, пациентов с прогрессирующим ССА, когнитивными нарушениями, потерей способности к самообслуживанию, а также проживающих в домах престарелых, в это исследование, как и в более ранние, не включали. Не включали и пациентов с низкой приверженностью лечению – проблемой, имеющей особое значение у пожилых в силу снижения памяти. Кроме того, критериями исключения были сахарный диабет и перенесенный инсульт, т.е. те состояния, которые обычно сопровождают АГ в пожилом возрасте и при которых АГ – основная причина смертности. Важным является

тот факт, что в исследовании SPRINT агрессивное лечение привело к увеличению числа обмороков, нарушений электролитного баланса, почечной недостаточности, т. е. тех побочных реакций, которые могут быть еще более частыми в старшей возрастной группе в реальной практике, а тем более у пациентов с ССА. Таким образом, результаты исследования SPRINT не могут быть перенесены на популяцию больных с ССА, хотя, несомненно, они важны для пациентов, относящихся к категории «крепких». Для очень пожилых пациентов стратегии лечения должны определяться наличием ССА.

ВЫБОР АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА

Пожилым пациентам ≥ 60 лет современные руководства рекомендуют те же антигипертензивные препараты, что и пациентам более молодого возраста. При этом если относительно назначения тиазидных/тиазидоподобных диуретиков (ТД), блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), иАПФ и АК все руководства едины, то возможность назначения β -адреноблокаторов (β -АБ) в качестве стартовой терапии сохранена только в рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2013 г. ТД и АК рекомендуются как препараты выбора при изолированной систолической АГ. Однако при назначении антигипертензивных препаратов пожилым и очень пожилым пациентам следует учитывать ряд аспектов, важных для этой возрастной категории (табл. 5).

Таблица 5. Факторы, которые следует учитывать при назначении антигипертензивных препаратов пациентам пожилого и старческого возраста

Клинические гериатрические проблемы	Препарат и тактика применения
Риск падений	Повышается при назначении всех антигипертензивных препаратов
Ортостатическая гипотония	Снижение дозы антигипертензивных препаратов
Появление/усугубление когнитивных расстройств после назначения/повышения дозы антигипертензивных препаратов	Снижение дозы антигипертензивных препаратов вплоть до отмены
Мышечная слабость вследствие саркопении	Возможно усугубление при назначении диуретиков. Необходим контроль электролитов
Запоры	АК
ДАД ≤ 60 мм рт.ст.	Повышение риска ишемии миокарда, особенно при сохранении высокого уровня САД

Ни один из рекомендательных документов не указывает на особый выбор препаратов для лечения АГ в возрасте ≥ 80 лет. В исследовании HYVET в качестве стар-

товой терапии использовался ТД – индапамид ретард, в дальнейшем в ходе исследования – в сочетании с иАПФ периндоприлом у 74% пациентов, что предполагает предпочтительное применение такого подхода [7]. Анализ японского исследования [78] у пациентов с АГ в возрасте 75–84 лет показал, что комбинированная терапия БРА/АК была более эффективна в отношении снижения риска инсульта по сравнению с пациентами, получавшими БРА/ТД.

Учитывая тот факт, что польза лечения во многом зависит от снижения АД *per se* [79], большинство основных классов антигипертензивных препаратов, применяемых у более молодых, пригодны для использования у пациентов очень пожилого возраста. За исключением тех случаев, когда присутствуют определенные клинические состояния (стенокардия, предшествующий инфаркт миокарда, сердечная недостаточность), польза применения β -АБ остается спорной [80, 81]. Следует подчеркнуть, что пациенты пожилого возраста относятся к группе высокого риска нарушения функции почек при терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, назначение и лечение этими препаратами должно проводиться под тщательным контролем скорости клубочковой фильтрации [82].

В рекомендациях ЕОК/ЕОАГ 2013 г. [9] с уровнем доказательности IIbC («можно рассмотреть») предполагается возможность начала АГТ комбинацией двух препаратов в случае значительного повышения АД и высокого сердечно-сосудистого риска независимо от возраста. У пациентов ≥ 80 лет назначение двух антигипертензивных препаратов даже в низких дозах на старте лечения не тестировалось в контролируемых РКИ и потенциально может нести неоправданные риски, в частности привести к развитию гипотонии ввиду нарушения механизмов поддержания гомеостаза и нормального кровотока, а также возможного изменения фармакокинетики препаратов [83]. Увеличение числа назначенных препаратов может еще больше повысить заведомо высокую вероятность возникновения неблагоприятных лекарственных взаимодействий и побочных эффектов, поскольку у обсуждаемой группы пациентов велики шансы полипрагмазии ввиду сочетания АГ с другими заболеваниями [84, 85]. Наконец, увеличение количества назначаемых препаратов, как известно, оказывает негативное влияние на приверженность лечению, особенно у очень старых пациентов, у которых соблюдение и ошибки в приеме предписанных лекарственных средств могут быть обусловлены когнитивной дисфункцией и деменцией. Преимущество фиксированных комбинаций как решение проблемы приверженности в данной ситуации не изучалось, и возможно, не столь очевидно, как у более молодых пациентов, так как не решает проблемы полипрагмазии.

Лечение комбинацией двух препаратов у пациентов ≥ 80 лет стоит рассматривать в случае, если монотерапия не приносит ожидаемого эффекта, но только при условии, что польза от назначения второго препарата превышает возможные риски. АГТ у этой категории пациентов не должна состоять более чем из 3 лекарственных средств, за исключением случаев сохранения высокой

неконтролируемой АГ, или если до этого возраста пациент принимал >3 препаратов и по-прежнему хорошо их переносит [9]. Наблюдение за такими пациентами должно быть особенно пристальным, так как ятрогенные эффекты резко возрастают с увеличением количества назначенных препаратов, тем более у пациентов с ССА.

СОГЛАСОВАННОЕ МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ПАЦИЕНТОВ ≥80 ЛЕТ И ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ

Подводя итог вышесказанному, ключевые положения рекомендаций по ведению АГ у пациентов ≥80 лет и пациентов с ССА можно сформулировать следующим образом.

При обследовании пациента с АГ пожилого и старческого возраста необходимо делать акцент на выявление ССА с использованием скринингового опросника, результаты которого служат основанием для консультации гериатра и разработки индивидуального плана ведения пациента с ССА.

Рекомендации по особой индивидуальной тактике ведения АГ преимущественно относятся к пациентам ≥80 лет, у которых вероятность ССА особенно высока. Однако и к ведению пациентов 60–70 лет с признаками ССА, для которых очевидно расхождение биологического и фактического возраста, следует подходить аналогичным образом.

Индивидуальная тактика ведения пациентов с АГ и ССА подразумевает совместное наблюдение с гериатром и контроль эффективности, безопасности лечения с применением КГО.

Обследование пациента с АГ пожилого и старческого возраста должно включать оценку ортостатической реакции АД. Избыточное ортостатическое изменение АД отражает связанную с возрастом дисрегуляцию контролируемых его механизмов. Наличие ортостатической гипотонии должно оцениваться до назначения АГТ и на фоне лечения. При выявлении ортостатической гипотонии следует определять способствующие ей факторы: сопутствующее лечение, мальнутрицию, обезвоживание.

Назначение медикаментозной АГТ пациентам ≥80 лет в хорошем физическом и психическом состоянии (без ССА) рекомендуется при САД ≥160 мм рт.ст. (*класс рекомендаций I, уровень доказанности A*).

У лиц, принимающих АГТ и достигших 80 лет, следует продолжать лечение при условии его хорошей переносимости (*класс рекомендаций IIIa, уровень доказанности C*). Необходимо наблюдение на предмет появления ССА для коррекции стратегии лечения.

Для пациентов ≥80 лет в хорошем физическом и психическом состоянии рекомендуется достижение целевого САД 150–140 мм рт.ст. (*класс рекомендаций I, уровень доказанности A*). По соображениям безопасности не сле-

дует снижать САД <130 мм рт.ст. При достижении уровня САД <130 мм рт.ст. следует рассмотреть уменьшение доз препаратов вплоть до отмены.

Самостоятельное измерение АД и суточное мониторирование АД при необходимости могут выявлять избыточное снижение АД и гипотонию. В настоящее время нет данных исследований о целевых уровнях амбулаторного АД на фоне лечения у пациентов ≥80 лет.

Для снижения повышенного АД возможно применение всех 5 основных классов антигипертензивных препаратов с предпочтением ТД и АК при изолированной систолической АГ (*класс рекомендаций I, уровень доказанности A*). Учитывая данные исследования HYVET, у пациентов ≥80 лет следует признать равноценным использование иАПФ наряду с ТД и АК.

У пациентов ≥80 лет АГТ следует начинать с низкой дозы одного препарата. Несмотря на высокий сердечно-сосудистый риск, ассоциированный с возрастом, комбинированная терапия не должна быть терапией выбора на старте лечения, и ее следует назначать только при неэффективности монотерапии в низкой дозе.

- При решении вопроса о назначении АГТ очень старым пациентам с ССА, живущим в домах престарелых или нуждающимся в ежедневной помощи в повседневной жизни, необходимо:
 - получить достоверные данные о функциональном состоянии и когнитивном статусе, оценить тяжесть ССА и, понимая все сложности и ограничения, попытаться оценить прогноз пациента;
 - уделять особое внимание большому количеству применяемых без достаточных оснований лекарств (полипрагмазии), характерному для лиц этого возраста;
 - выявить и по возможности провести коррекцию факторов, предрасполагающих к чрезмерному снижению АД, ортостатической и других видов гипотонии – сопутствующая терапия, мальнутриция, дегидратация;
 - если врачом принято решение о начале АГТ у пациента с ССА, следует соблюдать особую осторожность (начало с низких доз и монотерапии) и тщательно наблюдать пациента с применением КГО.
- Для оценки пользы и риска многокомпонентной АГТ у растущей популяции очень пожилых пациентов и пациентов с ССА наряду с исследованиями, основанными на регистрах и административных базах данных, необходимо проведение контролируемых РКИ.

Согласованное мнение экспертов представлено, обсуждено и одобрено для публикации на расширенном пленарном заседании Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Геронтологического общества при РАН, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии «Сложные вопросы гериатрии и пути их решения: согласованное мнение экспертов» в рамках III Московской научно-практической конференции по геронтологии и гериатрии 15 декабря 2016 г.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ткачева Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой болезней старения ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; директор Российского геронтологического научно-клинического центра, Москва

Рунихина Надежда Константиновна – доктор медицинских наук, профессор кафедры болезней старения ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; заместитель директора Российского геронтологического научно-клинического центра, Москва

Котовская Юлия Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии и персонализированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва
E-mail: kotovskaya@bk.ru

Шарашкина Наталья Викторовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории гериатрии Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Остапенко Валентина Сергеевна – ассистент кафедры болезней старения ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

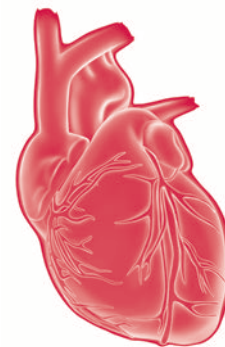
ЛИТЕРАТУРА

- Forette F., Seux M., Staessen J. et al. Prevention of dementia in a randomised double blind placebo controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial // *Lancet*. 1998. Vol. 352. P. 1347–1351.
- Xu W., Tan L., Wang H.-F. et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015. Vol. 86, N 12. P. 1299–1306.
- National Institute on Aging, National Institutes of Health. Global Health and Aging. NIH Publication No. 11–7737. Washington, DC : World Health Organisation, 2011.
- Health at a Glance 2009 – OECD Indicators. URL: http://www.google.com/url?sa=t&rc=j&q=&src=s&source=web&cd=1&ved=0CCIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.oecd.org%2Fhealth%2Fhealth-systems%2F44117530.pdf&ei=DvK7VN7SJMxkasiygrAI&usq=AFQjCNHkC9qNe87GdiBIi_VTS0dfWpigg&bvm=bv.83829542,d.d2s&cad=rja.
- URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2016/04/13/2895-kollegiya-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ob-itogah-raboty-ministerstva-v-2015-godu-i-zadachah-na-2016-god>
- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 358, N 18. P. 1887–1898.
- Aronow W.S., Fleg J.L., Pepine C.J. et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension // *J. Am. Soc. Hypertens*. 2011. Vol. 5. P. 259–352. doi: 10.1016/j.jash.2011.06.001.
- National Institute for Health and Care Excellence. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127/resources/guidance-hypertension-pdf>.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J*. 2013. Vol. 34. P. 2159–2219.
- Blacher J., Halimi J.M., Hanon O. et al.; French Society of Hypertension. Management of hypertension in adults: the 2013 French Society of Hypertension guidelines // *Fundam. Clin. Pharmacol*. 2014. Vol. 28. P. 1–9.
- Benetos A., Bulpitt C.J., Petrovic M. et al. An Expert Opinion from the European society of hypertension – European union geriatric medicine society Working group on the management of hypertension in very old, frail subjects // *Hypertension* 2016. Vol. 67. P. 820–825. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07020.
- Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «гериатрия». Приказ № 38н от 29.01.2016. URL: <http://kbnmot.ru/index.php/meditsina-i-pravo/obsuzhdenie-normativno-pravovykh-aktov/278-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi-naseleniyu-po-profilyu-geriatriya>
- Fried L.P., Ferrucci L., Darer J. et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2004. Vol. 59, N 3. P. 255–263.
- Fisher A/L. Just what defines frailty? // *J. Am. Geriatr. Soc*. 2007. Vol. 53, N 12. P. 2229–2230.
- Rockwood K. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty // *Clin. Geriatr. Med*. 2011. Vol. 27, N 1. P. 7–26.
- Yao X. Inflammation and immune system alterations in frailty // *Clin. Geriatr. Med*. 2011. Vol. 27, N 1. P. 79–87.
- Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia // *Lancet Neurol*. 2005. Vol. 4. P. 487–99.
- Sabayan B., Oleksik A.M., Maier A.B. et al. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-plus Study // *J. Am. Geriatr. Soc*. 2012. Vol. 60. P. 2014–2019.
- Taekema D.G., Maier A.B., Westendorp R.G., de Craen A.J. Higher blood pressure is associated with higher handgrip strength in the oldest old // *Am. J. Hypertens*. 2011. Vol. 24. P. 83–89.

20. Fried L.P., Ferrucci L., Darer J. et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2004. Vol. 59, N 3. P. 255–263.
21. Bergman H., Ferrucci L., Guralnik J. et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm – issues and controversies // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2007. Vol. 62, N 7. P. 731–737.
22. Shamliyan T., Talley K.M., Ramakrishnan R., Kane R.L. Association of frailty with survival: a systematic literature review // *Ageing Res. Rev.* 2013. Vol. 12, N 2. P. 719–736.
23. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012. Vol. 60, N 8. P. 1487–1492.
24. Park S.K., Richardson C.R., Holleman R.G. et al. Frailty in people with COPD, using the National Health and Nutrition Evaluation Survey dataset (2003–2006) // *Heart Lung.* 2013. Vol. 42, N 3. P. 163–170.
25. Wilhelm-Leen E.R., Hall Y.N., Tamura M.K. et al. Frailty and chronic kidney disease: the third National Health and Nutrition Evaluation Survey // *Am. J. Med.* 2009. Vol. 122, N 7. P. 664–671.
26. Гурина Н.А., Фролова Е.В., Дегриз Я. Изучение состояния здоровья пожилых людей в одном из районов Санкт-Петербурга: результаты проекта «ХРУСТАЛЬ» // *Успехи геронтологии.* 2011. Т. 24, № 1. С. 114–120.
27. Cesari M., Gambassi G., Van Kan G.A. et al. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes // *Age Ageing.* 2014. Vol. 43, N 1. P. 10–12.
28. Senn N., Monod S. Development of a comprehensive approach for the early diagnosis of geriatric syndromes in general practice // *Front. Med. (Lausanne).* 2015. Vol. 2. P. 78.
29. Woo J., Yu R., Wong M. et al. Frailty Screening in the Community Using the FRAIL Scale // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2015. Vol. 16, N 5. P. 412–419.
30. Mitnitski A.B., Mogilner A.J., MacKnight C. et al. The mortality rate as a function of accumulated deficits in a frailty index // *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123, N 11. P. 1457–1460.
31. Rockwood K., Song X., MacKnight C. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people // *CMAJ.* 2005. Vol. 173, N 5. P. 489–495.
32. Longstreth W.T. Jr, Manolio T.A., Arnold A. et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study // *Stroke.* 1996. Vol. 27. P. 1274–1282.
33. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia // *Lancet.* 1996. Vol. 347. P. 1141–1145.
34. Diehr P., Williamson J., Burke G.L. et al. The aging and dying processes and the health of older adults // *J. Clin. Epidemiol.* 2002. Vol. 55. P. 269–278.
35. Poortvliet R.K., de Ruijter W., de Craen A.J. et al. Blood pressure trends and mortality: the Leiden 85-plus Study // *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31. P. 63–70.
36. Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B. et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome // *Clin. Auton. Res.* 2011. Vol. 21, N 2. P. 69–72.
37. Bouhanick B., Meliani S., Doucet J. et al. Gerodiab Study group. Orthostatic hypotension is associated with more severe hypertension in elderly autonomous diabetic patients from the French Gerodiab study at inclusion // *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris).* 2014. Vol. 63, N 3. P. 176–182.
38. Finucane C., O'Connell M.D., Fan C.W. et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) // *Circulation.* 2014. Vol. 130, N 20. P. 1780–1789.
39. Fedorowski A., Stavenow L., Hedblad B. et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project) // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. P. 85–91.
40. Fagard R.H., De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly // *Hypertension.* 2010. Vol. 56. P. 56–61.
41. Verwoert G.C., Matace-Raso F.U., Hofman A. et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008. Vol. 56, N 10. P. 1816–1820.
42. Gangavati A., Hajjar I., Quach L. et al. Hypertension, Orthostatic Hypotension, and the Risk of Falls in a Community-Dwelling Elderly Population: The Maintenance of Balance, Independent Living, Intellect, and Zest in the Elderly of Boston Study // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011. Vol. 59, N 3. P. 383–389.
43. Benvenuto L.J., Krakoff L.R. Morbidity and mortality of orthostatic hypotension: implications for management of cardiovascular disease // *Am. J. Hypertens.* 2011. Vol. 24, N 2. P. 135–144.
44. Shen S., He T., Chu J. et al. Uncontrolled hypertension and orthostatic hypotension in relation to standing balance in elderly hypertensive patients // *Clin. Interv. Aging.* 2015. Vol. 10. P. 897–899.
45. Kario K. Orthostatic hypertension – a new haemodynamic cardiovascular risk factor // *Nat. Rev. Nephrol.* 2013. Vol. 9, N 12. P. 726–738.
46. Clark C.E., Taylor R.S., Shore A.C. et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* 2012. Vol. 379, N 9819. P. 905–914.
47. English J.A., Carell E.S., Guidera S.A. et al. Angiographic prevalence and clinical predictors of left subclavian stenosis in patients undergoing diagnostic cardiac catheterization // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2001. Vol. 54, N 1. P. 8–11.
48. Agarwal R., Bunaye Z., Bekele D.M. Prognostic significance of between-arm blood pressure differences // *Hypertension.* 2008. Vol. 51. P. 657–662.
49. Verberk W.J., Kessels A.G., Thien T. Blood pressure measurement method and inter-arm differences: a meta-analysis // *Am. J. Hypertens.* 2011. Vol. 24, N 11. P. 1201–1208.
50. Canepa M., Milaneschi Y., Ameri P. et al. Relationship between inter-arm difference in systolic blood pressure and arterial stiffness in community-dwelling older adults // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2013. Vol. 15, N 12. P. 880–887.
51. Kimura A., Hashimoto J., Watabe D. et al. Patient characteristics and factors associated with inter-arm difference of blood pressure measurements in a general population in Ohasama, Japan // *J. Hypertens.* 2004. Vol. 22, N 12. P. 2277–2283.
52. Хохлов Р.А., Гайдашев А.Э., Ахмеджанов Н.М. Предикторы атеросклеротического поражения артерий конечностей по данным кардиоангиологического скрининга взрослого населения // *Рационал. фармакотерапия в кардиологии.* 2015. Т. 11, № 5. С. 470–476.

53. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Ашрафул А. и др. Различия между руками и ортостатические изменения артериального давления в плечевой артерии у очень пожилых пациентов с артериальной гипертензией на фоне медикаментозной терапии // Артериал. гипертензия. 2016. Т. 22, № 1. С. 52–60.
54. Beckett N., Peters R., Tuomilehto J. et al. HYVET Study Group. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial // BMJ. 2012. Vol. 344. Article ID d7541.
55. Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension // J. Hypertens. 2014. Vol. 32. P. 3–15.
56. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиол. вестн. 2015. № 1. С. 3–31.
57. Warwick J., Falaschetti E., Rockwood K. et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over // BMC Med. 2015. Vol. 13. P. 78.
58. Odden M.C., Covinsky K.E., Neuhaus J.M. et al. The association of blood pressure and mortality differs by self-reported walking speed in older Latinos // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2012. Vol. 67. P. 977–983.
59. Ogliairi G., Westendorp R.G., Muller M. et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study: role of functional and cognitive status // Age Ageing. 2015. Vol. 44. P. 932–937.
60. Benetos A., Buatois S., Salvi P. et al. Blood pressure and pulse wave velocity values in the institutionalized elderly aged 80 and over: baseline of the PARTAGE study // J. Hypertens. 2010. Vol. 28. P. 41–50.
61. Benetos A., Gautier S., Labat C. et al. Mortality and cardiovascular events are best predicted by low central/peripheral pulse pressure amplification but not by high blood pressure levels in elderly nursing home subjects: the PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) study // JACC. 2012. Vol. 60. P. 1503–1511.
62. Benetos A., Labat C., Rossignol P. et al. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents: The PARTAGE Study // JAMA Intern. Med. 2015. Vol. 175. P. 989–995.
63. Mossello E., Pieracciolli M., Nesti N. et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs // JAMA Intern. Med. 2015. Vol. 175. P. 578–585.
64. Fedorowski A., Stavenow L., Hedblad B. et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project) // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31. P. 85–91.
65. Angelousi A., Girerd N., Benetos A. et al. Association between orthostatic hypotension and cardiovascular risk, cerebrovascular risk, cognitive decline and falls as well as overall mortality: a systematic review and meta-analysis // J. Hypertens. 2014. Vol. 32. P. 1562–1571.
66. Butt D.A., Mamdani M., Austin P.C. et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly // Arch. Intern. Med. 2012. Vol. 172. P. 1739–1744.
67. van der Wardt V., Logan P., Conroy S. et al. Antihypertensive treatment in people with dementia // J. Am. Med. Dir. Assoc. 2014. Vol. 15. P. 620–629.
68. Muller M., Smulders Y.M., de Leeuw P.W. et al. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? // Hypertension. 2014. Vol. 63. P. 433–441.
69. Corrao G., Mazzola P., Monzio Compagnoni M. et al. Antihypertensive Medications, Loop Diuretics, and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Population-Based Cohort Study of 81,617 Italian Patients Newly Treated Between 2005 and 2009 // Drugs Aging. 2015. Vol. 32. P. 927–936.
70. Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M. et al.; American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension // Hypertension. 2015. Vol. 65, N 6. P. 1372–1407.
71. James P.F., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) // JAMA. 2014. Vol. 311, N 5. P. 507–520.
72. Rakugi H., Ogihara T., Goto Y. et al.; JATOS Study Group. Comparison of strict- and mild-blood pressure control in elderly hypertensive patients: a per-protocol analysis of JATOS // Hypertens. Res. 2010. Vol. 33. P. 1124–1128.
73. Ogihara T., Saruta T., Rakugi H. et al.; Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study // Hypertension. 2010. Vol. 56. P. 196–202.
74. Foster-Dingley J.C., Moonen J.E., de Craen A.J. et al. Blood pressure is not associated with cerebral blood flow in older persons // Hypertension. 2015. Vol. 66. P. 954–960.
75. Lipsitz L.A., Habtemariam D., Gagnon M. et al. Reexamining the effect of antihypertensive medications on falls in old age // Hypertension. 2015. Vol. 66. P. 183–189.
76. Vidal-Petiot E., Ford I., Greenlaw N. et al.; CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study // Lancet. 2016. Vol. 388, N 10056. P. 2142–2152.
77. Research Group; Wright J.T. Jr, Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. P. 2103–2116.
78. Ogihara T., Saruta T., Rakugi H. et al.; COLM Investigators. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial // Hypertens. Res. 2015. Vol. 38. P. 89–96.
79. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. P. 1410–1419.
80. Khan N., McAlister F.A. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis // CMAJ. 2006. Vol. 174. P. 1737–1742.
81. Wiysonge C.S., Bradley H., Mayosi B.M. et al. Beta-blockers for hypertension // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 1. CD002003.

82. Национальные рекомендации «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции» // Рос. кардиол. журн. 2014. Т. 8, № 112. С. 7–37.
83. Ebert T.J., Morgan B.J., Barney J.A. et al. Effects of aging on baroreflex regulation of sympathetic activity in humans // Am. J. Physiol. 1992. Vol. 263, N 3. Pt 2. P. H798–H803.
84. Maher R.L., Hanlon J., Hajjar E.R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly // Expert Opin Drug Saf. 2014. Vol. 13. P. 57–65.
85. Benetos A., Rossignol P., Cherubini A. et al. Polypharmacy in the aging patient: management of hypertension in octogenarians // JAMA. 2015. Vol. 314. P. 170–180.



Дилатационная кардиомиопатия: дифференциальная диагностика, подходы к терапии, хирургическое лечение

Филиппов Е.В.,
Якушин С.С.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – заболевание, которое характеризуется дилатацией левого желудочка с развитием систолической сердечной недостаточности и не связано с ишемической болезнью сердца или клапанной дисфункцией. Риск развития ДКМП в возрасте старше 40 лет достигает 90%. Модуль посвящен актуальным вопросам дифференциальной диагностики, терапии и хирургическому лечению этого тяжелого заболевания.

Ключевые слова:

дилатационная кардиомиопатия, дилатация левого желудочка, систолическая сердечная недостаточность, диагностика, терапия, хирургическое лечение

Dilated cardiomyopathy: differential diagnosis, approaches to therapy, surgical treatment

Filippov E.V., Yakushin S.S.

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov

Dilated cardiomyopathy (DCM) – the disease which is characterized by a left ventricular dilatation with development of a systolic heart failure and isn't bound to coronary heart disease or valvular dysfunction. The risk of DCM development at the age of more senior than 40 years reaches 90%. This educational module is devoted to topical issues of differential diagnosis, therapy and surgical treatment of this serious illness.

Keywords:

dilated cardiomyopathy, left ventricular dilatation, systolic heart failure, diagnosis, therapy, surgical treatment

Список сокращений

АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов	МК – митральный клапан
АД – артериальное давление	МНО – международное нормализованное отношение
ББ – β-блокаторы	МРТ – магнитно-резонансная томография
БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса	НУП – натрийуретический пептид
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II	ОАК – пероральные антикоагулянты
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека	ОССН – Общество специалистов по сердечной недостаточности
ВОЛЖ – выводной отдел левого желудочка	ПЖ – правый желудочек
ВСС – внезапная сердечная смерть	РКМП – рестриктивная кардиомиопатия
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия	РКО – Российское кардиологическое общество
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия	РНМОТ – Российское научное межрегиональное общество терапевтов
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	РСТ – ресинхронизирующая терапия
ЕКО – Европейское кардиологическое общество	САД – систолическое артериальное давление
ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ТК – трикуспидальный клапан
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	ФВ – фракция выброса
КАГ – коронароангиография	ФК – функциональный класс
КДО – конечный диастолический объем	ХБП – хроническая болезнь почек

КДР – конечный диастолический размер
 КМП – кардиомиопатия
 КСО – конечный систолический объем
 ЛЖ – левый желудочек
 МВ КФК – креатинфосфокиназа
 МЖП – межжелудочковая перегородка

ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭКГ – электрокардиография (электрокардиограмма)
 ЭКС – электрокардиостимулятор
 ЭхоКГ – эхокардиография

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – заболевание, которое характеризуется дилатацией левого желудочка с развитием систолической сердечной недостаточности и не связано с ишемической болезнью сердца или клапанной дисфункцией [1].

Распространенность ДКМП составляет 36,5 случаев на 100 тыс. человек, но, возможно, встречается чаще. Вероятность развития этого заболевания в возрасте до 20 лет составляет 10%, 20–30 лет – 34%, 30–40 лет – 34%, 30–40 лет – 60%, а в возрасте старше 40 лет – 90%.

Среди всех видов кардиомиопатий доля ДКМП составляет 50–60% [2].

ЭТИОЛОГИЯ

Сегодня известно множество причин развития ДКМП, однако все их можно разделить на генетические и негенетические (табл. 1).

Согласно Консенсусу ЕКО (2008) следует различать генетически обусловленные (семейные) и приобретенные

Таблица 1. Причины развития дилатационной кардиомиопатии (адаптировано из [1], с изменениями и дополнениями)

Причины	Примеры
Генетические	У 20–30% всех пациентов – семейные формы заболевания: аутосомные доминантные, Х-сцепленные, аутосомные, рецессивные, наследование в митохондриальной ДНК. Атаксия Фрейдриха
Хроническая диффузная миокардиальная ишемия	Коронарная болезнь сердца
Хроническая тахикардия	Неконтролируемая фибрилляция предсердий
Инфекции (острые или хронические)	Бактерии. Спирохеты. Риккетсии. Вирусы (в том числе ВИЧ-инфекция). Грибы. Протозойные инфекции. Гельминты
Гранулематозы	Саркоидоз. Гранулематозный или гигантоклеточный миокардит. Гранулематоз Вегенера
Метаболические нарушения	Нутритивные нарушения (бери-бери, дефицит селена, карнитина, болезнь квашиоркор). Болезни накопления. Уремия. Гипокалиемия Гипомагниемия. Гипофосфатемия. Сахарный диабет. Тиреотоксикоз. Гипотиреоз. Феохромоцитома. Акромегалия. Ожирение высоких степеней
Лекарственные препараты и токсины	Этанол. Кокаин. Антрациклины. Кобальт. Психотерапевтические препараты (трициклические и квадрициклические антидепрессанты, фенотиазин). Катехоламины. Циклофосфамид. Радиация
Опухоли	Активные эндокринные опухоли (феохромоцитома, опухоли надпочечников, щитовидной железы)
Системные заболевания соединительной ткани	Системная красная волчанка. Системная склеродермия. Ревматоидный артрит
Беременность	Перипартальный период

формы ДКМП [2]. Семейная ДКМП является диагнозом исключения.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

При обследовании пациента с подозрением на ДКМП необходимо тщательный сбор анамнеза. Следует особое внимание уделить факторам риска ИБС и симптомам стенокардии. Даже отсутствие поражения эпикардальных коронарных артерий по данным КАГ может не исключать ИБС. Также следует расспросить пациента об употреблении алкоголя (сейчас и в прошлом), так как хроническая алкогольная интоксикация может быть причиной ДКМП [2].

При изучении анамнеза следует исключить радиационное и лекарственное поражение сердца. Наиболее часто оно встречается у онкологических пациентов. Главным фактором риска развития лучевого поражения сердца является наличие опухолей грудной полости или молочных желез, требующих облучения. Ряд цитостатических препаратов обладает кардиотоксичным эффектом (например, доксорубин). Учитывая, что психотерапевтические лекарственные средства также оказывают токсическое действие на сердце, необходимо уточнять у пациента лекарственный анамнез и наличие психических заболеваний, требующих медикаментозной коррекции.

Инфекционное поражение сердца/миокардит в анамнезе также может указывать на наличие у пациента ДКМП. Однако в данном случае более уместным будет название заболевания «воспалительная кардиомиопатия».

Наследственный анамнез

Необходимо выяснять у пациента, есть/была ли подтвержденная ХСН у родственников первой линии, а также были ли ВСС в анамнезе в семье. Следует помнить, что иногда такие случаи смерти фиксируются в официальных документах как «острая коронарная недостаточность».

Клиническое обследование

Как правило, типичными клиническими признаками ДКМП являются симптомы прогрессирующей бивентрикулярной сердечной недостаточности [1]. Однако клинической манифестации часто предшествует длительный период бессимптомной систолической дисфункции [2].

Кроме того, типичными признаками ДКМП являются желудочковые нарушения ритма сердца. В 15–20% случаев у пациентов развивается фибрилляция предсердий [2].

Биохимические маркеры

Хронические изменения в биохимическом анализе крови, такие как гипокалиемия, гипомагниемия, гипофосфатемия, а также низкое содержание селена и других нутриентов могут свидетельствовать о наличии ДКМП. Повышенный креатинин и сниженная СКФ являются признаками ХБП, которая приводит к развитию

вторичной ДКМП. Повышенная глюкоза крови бывает признаком сахарного диабета, длительное течение которого (даже без ИБС и артериальной гипертензии) может привести к развитию дилатации левых и правых отделов сердца.

НУП не является дифференциально диагностическим маркером при ДКМП, однако его повышенный уровень может свидетельствовать о наличии ХСН при неясном генезе одышки у пациента. Повышенные уровни КФК, МВ КФК и/или тропонина не являются маркерами ДКМП. Однако их повышение более 99-го перцентиля требует дифференциальной диагностики с острым инфарктом миокарда как причиной острой декомпенсации ХСН.

Скрининг на системные заболевания соединительной ткани требует определения антинуклеарного фактора на HEp-2 клеточной линии и антител к экстрагируемому нуклеарному антигену IgG. Поражение сердца при этих заболеваниях может быть как манифестирующим, так и развиваться в течение любого периода болезни.

Электрокардиография

Изменения на ЭКГ, как правило, встречаются при наличии бивентрикулярной ХСН у пациента. Наиболее характерные:

- гипертрофия левого желудочка;
- неспецифические изменения интервала ST и зубца T;
- блокады ножек пучка Гиса;
- патологический зубец Q (хотя он может быть признаком ИБС);
- снижение вольтажа в стандартных отведениях, связанное с выраженным фиброзом миокарда;
- желудочковые нарушения ритма (до 90% пациентов).

Эхокардиография

Типичным признаком у пациента с ДКМП на ЭхоКГ является наличие различных степеней систолической дисфункции ЛЖ. Толщина стенок ЛЖ обычно нормальных размеров или уменьшена. Масса миокарда ЛЖ, как правило, нормальная или увеличена [1].

Часто на ЭхоКГ отмечается диффузная гипокинезия стенок ЛЖ (рис. 1). Могут встречаться локальные нарушения сократимости, особенно дискинезия МЖП у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса. Тем не менее следует помнить, что локальное истончение гипокинетического участка миокарда ЛЖ нехарактерно для ДКМП и больше характерно для ИБС.

Митральная и трикуспидальная регургитации часто сопутствуют ДКМП (рис. 2). Тяжелые степени регургитации могут иметь минимальные аускультативные проявления. Однако наличие структурных изменений клапанов и нарушение смыкания их створок бывают связаны с первичным поражением клапанов, а не ДКМП.

Диастолическая функция при ДКМП может варьировать от нормальной до рестриктивной. Рестриктивные нарушения характерны для перегрузки объемом при декомпенсации ХСН. Они часто исчезают с началом терапии диуретиками или вазодилататорами [3].

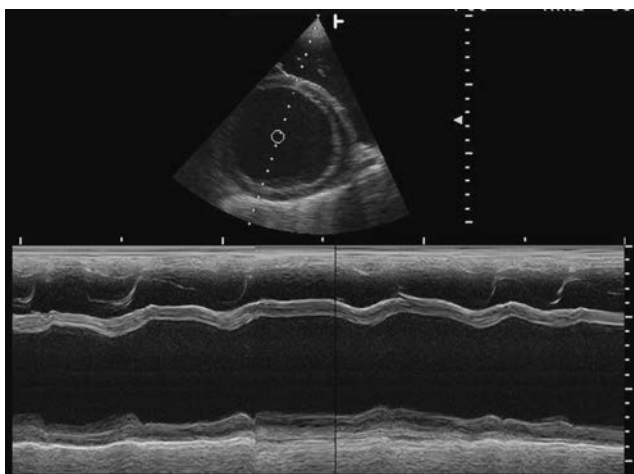


Рис. 1. Выраженное снижение сократимости миокарда левого желудочка при дилатационной кардиомиопатии

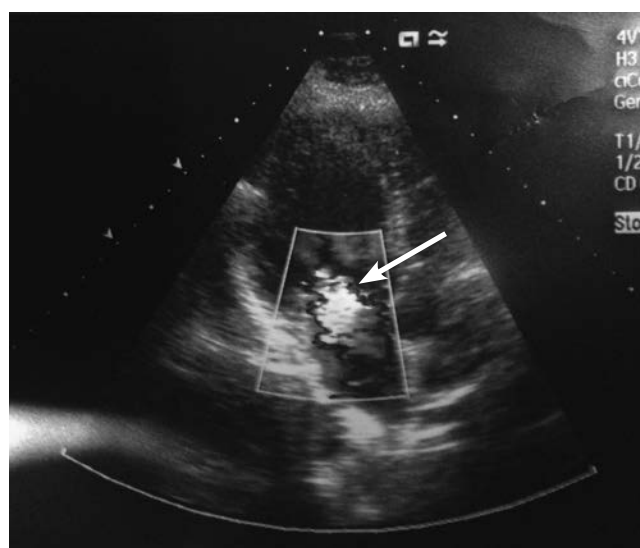
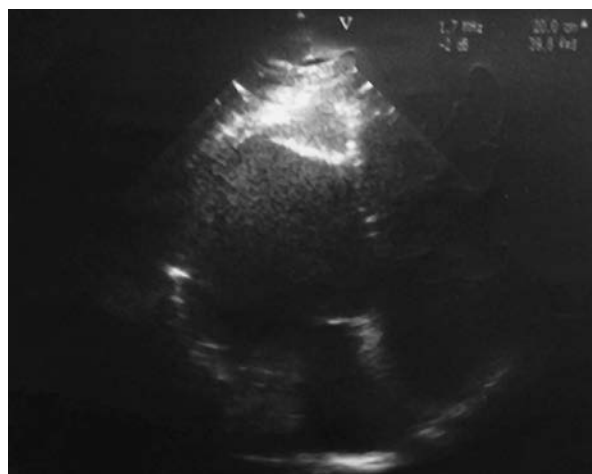


Рис. 2. Митральная регургитация у пациента с ДКМП (показана стрелкой)

Кардиопульмональная нагрузочная проба

Кардиопульмональная нагрузочная проба характеризует переносимость физической нагрузки и степень полноценности сердечного ответа. VO_2 анаэробного порога (менее 11 мл/кг в минуту) и эффективность вентиляции (кривая VE против V_{CO_2}) более 34 являются предиктором летальности пациентов в течение 6 мес [4].

Коронароангиография

КАГ показана всем пациентам, имеющим факторы риска ИБС. Альтернативой этому исследованию может стать мультиспиральная компьютерная томография. Следует осторожно оценивать результаты ангиографического исследования, так как ИБС может сопутствовать ДКМП [1].

Магнитно-резонансная томография

МРТ может помочь в диагностике и оценке ДКМП. Нетрансмуральное распределение гадолиния в миокарде ЛЖ подтверждает неишемическую природу дилатации. МРТ способна оценить степень фиброза миокарда и в не-

которой степени даже заменить его биопсию [1]. Кроме того, метод имеет более высокую чувствительность, чем сцинтиграфия.

Эндомиокардиальная биопсия

Чаще всего гистологические данные, полученные при биопсии миокарда, неспецифичны. Как правило, это интерстициальный фиброз, гипертрофия кардиомиоцитов и увеличение размеров ядер в них. Метод гибридации *in situ* позволяет определить персистенцию вируса и выявить воспалительную кардиомиопатию [4]. Таким образом, метод полезен для дифференциальной диагностики различных кардиомиопатий.

Генетические исследования

Причинные мутации белков кардиомиоцита определены только для 10–15% случаев ДКМП [2]. Семейный характер заболевания выявляется в 30–50% случаев. Основными группами генов, связанных с развитием ДКМП, являются [2]:

- белки цитоскелета – дистрофин, саркогликаны α , β , γ , метавинкулин;
- белки саркомера – β -миозин, тропомиозин, миозин-связывающий белок С, тропонин I, тропонин T, тропонин C, α -миозин;
- белки, ассоциированные с Z-линией саркомера, и белки внутрисаркомерного цитоскелета – десмин, тайтин, телетонин, PDLIM3;
- белки ядерной мембраны – ламин A/C, LAP2;
- белки мембранных каналов – регуляторная SUR2A субъединица калиевого АТР канала.

Диагностические признаки дилатационной кардиомиопатии

Диагностические ЭхоКГ-критерии идиопатической ДКМП (согласно Рекомендациям по диагностике семейных ДКМП, 1999) [2, 5] следующие:

- фракция выброса ЛЖ менее 40–45%;
- конечный диастолический размер ЛЖ >117% должного.

Таблица 2. Диагностика различных форм кардиомиопатий (адаптировано из [2], с дополнениями и изменениями)

Методы	ДКМП	ГКМП	РКМП
Патофизиология	Систолическая дисфункция	Диастолическая дисфункция ± обструкция выходного отдела ЛЖ/ПЖ	Диастолическая дисфункция
Клинические признаки	Лево- и правожелудочковая недостаточность. Кардиомегалия. Функциональная регургитация на ТК или МК. III и IV сердечный тон	Одышка, боли в грудной клетке, синкопальные состояния, внезапная сердечная смерть. Шум по левому краю грудины ± шум регургитации на МК, IV сердечный тон	Одышка, утомляемость. Лево- и/или правожелудочковая недостаточность. Функциональная регургитация на ТК или МК
ЭКГ	Неспецифические изменения сегмента ST-T. Зубец Q ± блокада ножек пучка Гиса	Гипертрофия и ишемия ЛЖ. Глубокий узкий зубец Q	Гипертрофия ЛЖ или низкий вольтаж зубцов
ЭхоКГ	Дилатированные гипокинетичные стенки ЛЖ/ПЖ ± пристеночные тромбы. Низкая ФВ и сократимость, функциональная регургитация на ТК или МК	Гипертрофированный желудочек ± переднесистолическое движение МК ± асимметричная гипертрофия ± градиента в ВОЛЖ	Утолщенные стенки желудочков ± полостная облитерация. Диастолическая дисфункция ЛЖ
Рентгенограмма	Кардиомегалия. Легочный венозный застой	Кардиомегалия отсутствует	Небольшая кардиомегалия или отсутствует
Гемодинамика	Нормальное или высокое конечное диастолическое давление, низкая ФВ, диффузно дилатированные гипокинетичные желудочки ± регургитация на ТК или МК. Низкий сердечный выброс	Высокое конечное диастолическое давление, высокая ФВ, ± градиент в ВОЛЖ ± регургитация на МК. Нормальный или низкий сердечный выброс	Высокое конечное диастолическое давление, выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ, вплоть до рестриктивной. Нормальный или низкий сердечный выброс
Прогноз	Смертность в первый год достигает 20%, в каждый последующий год – 10%	Ежегодный риск внезапной смерти около 1%	5-летняя смертность достигает 70%

Диагностическими критериями семейной ДКМП являются:

- семейная история заболевания;
- выявление ДКМП у родственников первой-четвертой линии [1];
- положительный генетический анализ пробандов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика проводится не только с другими заболеваниями, сопровождающимися дилатацией ЛЖ, но и между различными формами кардиомиопатий (табл. 2).

Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия

Диагноз идиопатической ДКМП ставится методом исключения как у детей, так и у взрослых. Этот вид ДКМП развивается, как правило, в молодом возрасте и характеризуется мутациями генов белков кардиомиоцита (дистрофина, ламина А/С, десмина, β-миозина и т. д.). Генетические мутации определены лишь для 10–15% случаев ДКМП, в 30–50% случаев они имеют семейный характер. У 90% пациентов заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

У детей необходимо проводить скрининг на болезни накопления, нарушения синтеза экстрацеллюлярного матрикса (например, синдром Марфана) и воспалительные инфекции.

Воспалительная кардиомиопатия

Острый миокардит является наиболее частой причиной ДКМП (воспалительной кардиомиопатии). У многих пациентов он течет бессимптомно и приводит к значительной дилатации полостей сердца. Наиболее часто его причиной является вирус Коксаки группы В. Кроме него, другие вирусы также могут приводить к развитию ДКМП, включая вирус иммунодефицита человека и гепатит С.

У 50% пациентов с симптомным острым вирусным миокардитом развивается впоследствии воспалительная кардиомиопатия. 76% пациентов с неишемической ДКМП имеют, как минимум, один эпизод миокардита в анамнезе и/или персистирующую ДНК вируса в биопсийных образцах. Несмотря на это, при эндомикардиальной биопсии редко обнаруживают типичные признаки миокардита. Как правило, гистологические образцы неспецифичны и имеют очень варибельную картину. У пациентов с воспалительной кардиомиопатией найти специфические генетические мутации, ответственные за развитие ДКМП, чаще всего не удается [5].

Кроме вирусов, причиной развития ДКМП может быть протозой *Trypanosoma cruzi*, которым инфицировано более 20 млн человек в Южной и Центральной Америке. Он вызывает болезнь Чагаса и приводит, в свою очередь, к развитию ДКМП у 20–30% пациентов с этой патологией (остро или в течение многих лет).

Trichinella spiralis и *Toxoplasma gondii* могут быть причиной кардиомиопатии у пациентов с нормальным и сниженным иммунитетом. *Plasmodium falciparum* (малярия)

также может быть причиной паразитической окклюзии коронарных артерий и как следствие ДКМП [5].

Токсическая кардиомиопатия

Алкогольная кардиомиопатия составляет около 4% всех кардиомиопатий. Мужчины с этим заболеванием имеют худший прогноз. Как показало большинство исследований, к развитию этого вида кардиомиопатии приводит злоупотребление алкоголем (более 90 г/сут) в течение приблизительно 15 лет. Диастолическая дисфункция при этом заболевании предшествует развитию систолической, а наиболее ранним признаком кардиомиопатии является дилатация ЛЖ. Артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий (феномен праздничного сердца – holiday sheart), а также коронарная болезнь сердца могут сопутствовать алкогольной кардиомиопатии [5]. Идентификация алкоголя как причины заболевания очень важна, так как отказ от него может приводить к значимому увеличению фракции выброса и уменьшению ФК ХСН у 50% лечимых пациентов. При продолжении приема алкоголя, несмотря на проводимую терапию, функция сердечной мышцы будет все равно ухудшаться.

Механизм развития алкогольной кардиомиопатии до конца не ясен. Известно, что в патогенезе заболевания участвуют нарушение транспорта кальция внутри клетки, митохондриальные нарушения, уменьшение миофибриллярных белков и апоптоз кардиомиоцитов. Гистологические данные, полученные с помощью биопсии, неспецифичны.

Кокаин и амфетамины (в том числе и экстази) могут быть причиной ДКМП даже при однократном их употреблении. Это связано с их прямым токсическим воздействием на кардиомиоциты и тахикардия-индуцирующим повреждением. При хроническом употреблении наркотических веществ определяющими факторами развития ДКМП уже становятся артериальная гипертензия и некоронарогенный инфаркт миокарда.

Доксорубин и трастузумаб (используется для лечения метастатического рака груди) могут быть причиной ДКМП с характерными патогистологическими изменениями. Гидроксихлорохин бывает причиной скелетной или кардиальной миопатии. Для мониторинга функции сердца у пациентов, получающих кардиотоксичные препараты, может использоваться натрийуретический пептид (НУП). Его повышение отмечается уже на ранних стадиях ДКМП.

Перипортальная кардиомиопатия

Перипортальная кардиомиопатия – ДКМП, развивающаяся в течение последнего месяца беременности или 5 мес после родов. В 75% случаев этот вид ДКМП развивается в течение 2 мес после родов. Факторами риска развития перипортальной кардиомиопатии являются:

- возраст более 30 лет;
- многоплодная беременность;
- беременность близнецами;
- африканское происхождение матери;
- семейный анамнез перипортальной кардиомиопатии.

Причины этого заболевания неизвестны, но оно бывает связано с уменьшением Т-клеточной супрессии во вре-

мя беременности. Это, в свою очередь, может приводить к аутоиммунному воспалению миокарда или развитию миокардита. Выздоровление наступает у 50% пациентов в течение 6 мес. Пациентки должны быть предупреждены о высоком риске развития перипортальной кардиомиопатии при следующей беременности.

Тахикардия-индуцированная кардиомиопатия

Персистирующая или перманентная фибрилляция предсердий индуцирует электрическое и структурное ремоделирование предсердий, а быстрое проведение и большая ЧСС – ремоделирование желудочков и развитие ДКМП. У таких пациентов важно поддержание ЧСС <80 в минуту в покое или удержание синусового ритма, что уменьшает дисфункцию миокарда. Как правило, этот вид ДКМП является диагнозом исключения.

Метаболическая кардиомиопатия

Дефицит селена, карнитина, фосфатов, кальция или витаминов группы В может быть причиной развития ДКМП. Эндокринные причины включают тиреотоксикоз, адренокортикальную недостаточность, гипотиреоз, акромегалию и феохромоцитому. Восполнение дефицита веществ или коррекция гормонального статуса приводит к улучшению миокардиальной функции.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

В основе лечения пациентов с ДКМП лежит устранение провоцирующего фактора (прекращение контакта/приема кардиотоксичных веществ) или восполнение дефицита веществ (в случае метаболической КМП).

Фундаментальной целью терапии ДКМП является замедление прогрессирования ХСН и улучшение прогноза. Лечение проводится в соответствии с Национальными рекомендациями ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН.

Основными задачами при лечении ХСН являются:

- предотвращение развития симптомной ХСН (для I стадии ХСН);
- устранение симптомов ХСН (для стадий IIA–III);
- замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов-мишеней (мозг, почки, сосуды) (для стадий I–III);
- улучшение качества жизни (для стадий IIA–III);
- уменьшение количества госпитализаций (и расходов) (для стадий I–III);
- улучшение прогноза (для стадий I–III).

Немедикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности

Немедикаментозное лечение ХСН включает в себя:

- полный отказ от курения;
- ограничение потребления алкоголя (у пациентов с алкогольной ДКМП – полный отказ от него);
- изменение режима физической активности в соответствии с ФК ХСН (рис. 3);



Рис. 3. Объем физических нагрузок для пациентов с хронической сердечной недостаточностью I–IV функциональных классов (адаптировано из [6])

- ограничение потребления жидкости у пациентов с тяжелой ХСН, требующей внутривенного введения диуретиков (в обычных ситуациях объем жидкости не рекомендуется увеличивать более 2 л/сут, минимум приема жидкости – 1,5 л/сут);
- ограничение потребления соли (табл. 3).

Таблица 3. Ограничение потребления соли у пациентов с ХСН в зависимости от функционального класса (адаптировано из [6])

ФК	Рекомендации
I	Не употреблять соленую пищу (<3 г соли)
II	Не употреблять соленую пищу и не досаливать пищу (<1,5 г соли)
III–IV	Не употреблять соленую пищу и не досаливать пищу, а также употреблять продукты с уменьшенным содержанием соли и готовить без соли (<1 г соли)

Диета со значимым ограничением натрия (<4,5 г соли) может увеличивать риск общей смерти и повторных госпитализаций в связи с обострением ХСН, особенно на фоне интенсивной диуретической терапии.

Медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности

Препараты, применяемые для лечения ХСН, представлены на рис. 4.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

В России зарегистрировано 11 ИАПФ, имеющих в качестве показания ХСН: беназеприл, зофеноприл, капто-

прил, квинаприл, лизиноприл, периндоприл, спираприл, рамиприл, фозиноприл, цилазаприл, эналаприл. Хотя общепринята точка зрения, что имеет место так называемый класс-эффект при использовании ИАПФ в лечении ХСН с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, степень доказанности их эффективности при лечении ХСН весьма различна.

ИАПФ можно назначать пациентам с ХСН при уровне САД выше 85 мм рт.ст. При исходно низком САД (85–100 мм рт.ст.) эффективность ИАПФ сохраняется, поэтому их всегда и обязательно следует назначать, снижая стартовую дозу в два раза (для всех ИАПФ). Для снижения вероятности гипотензии первую дозу ИАПФ следует назначать не менее чем через 24 ч после обильного диуреза, предварительно отменив вазодилатирующие средства.

ИАПФ не доказали своей способности улучшать прогноз пациентов с ХСН с сохраненной ФВ, однако их применение абсолютно оправдано, по крайней мере, в связи с улучшением функционального статуса и уменьшением риска повторных госпитализаций.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

На сегодняшний момент три препарата могут быть использованы для лечения ХСН при непереносимости ИАПФ: кандесартан, валсартан, лозартан. Эти препараты по эффективности не уступают и титруются по тем же принципам, что и ИАПФ.

БРА не доказали способности улучшать прогноз у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ, однако они могут уменьшать риск повторных госпитализаций.



Рис. 4. Препараты для лечения ХСН с ФВ ЛЖ <40% (адаптировано из [6])

Комбинация иАПФ+БРА не является более эффективной, чем использование этих групп препаратов по отдельности, и, кроме того, увеличивает риск развития гиперкалиемии.

β-Блокаторы

ББ должны применяться у всех больных с ХСН с ФВ <40%, не имеющих противопоказаний. Тяжесть декомпенсации, пол, возраст, уровень исходного давления (естественно, если САД исходно больше 85 мм рт.ст.) и исходная ЧСС не играют самостоятельной роли в определении противопоказаний к назначению ББ. Эффект от лечения более выражен у пациентов с исходной тахикардией (более 80 уд/мин) и достаточно высоким АД (систолическое более 100 мм рт.ст.). Сегодня могут использоваться для лечения ХСН следующие ББ: бисопролол, метопролол сукцинат, карведилол, небиволол (у больных старше 70 лет). У пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ББ показаны для контроля ЧСС и уменьшения ГЛЖ.

В случае декомпенсации ХСН не рекомендовано отменять ББ. Акцент эффективной терапии должен быть смещен на комбинированную диуретическую терапию с АМР.

Необходимо обратить внимание на титрование дозы основных классов лекарственных средств, улучшающих прогноз, до максимальных и безопасно переносимых, даже несмотря на нормализацию АД при артериальной гипертензии с учетом клинических исследований, в которых было доказано улучшение прогноза!

Ивабрадин

Ивабрадин может применяться у пациентов с ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% для снижения риска суммы смертей плюс госпитализаций из-за ХСН с синусовым ритмом, ЧСС >70 в минуту при непереносимости ББ. У пациентов с ХСН

с сохраненной ФВ ивабрадин показан для контроля ЧСС, как и ББ.

Дигоксин

Ритмоурежающее действие дигоксина может быть полезно пациентам с фибрилляцией предсердий и ХСН для контроля ЧСС. Однако, учитывая большие размеры сердца у пациентов с ДКМП и, как правило, наличие тяжелой ХСН, следует использовать небольшие дозы этого препарата (<0,25 мг/сут), иначе повышается риск развития фатальных желудочковых аритмий.

Диуретики

Диуретики применяются для устранения отечного синдрома и улучшения клинической симптоматики у пациентов с ХСН. Большинство диуретиков (кроме торасемида) не замедляют прогрессирование ХСН и не улучшают прогноз больных. Их влияние на качество жизни при неправильном назначении (ударные дозы раз в 3–4–5–7 дней) может быть даже негативным.

Лечение диуретиками следует начинать с малых доз. Стремительная дегидратация неоправдана и приводит к рикошетной задержке жидкости в организме, поэтому в активной фазе превышение диуреза над количеством выпитой жидкости должно составлять 1–2 л/сут.

У пациентов с ХСН с сохраненной ФВ диуретики показаны при наличии признаков застоя.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Эта группа препаратов используется как нейрогормональные модуляторы для лечения ХСН III–IV ФК.

Метаанализ продемонстрировал способность спиронолактона снижать риск смерти (на 21%) и госпитализаций в связи с обострением декомпенсации (на 38%) и у больных

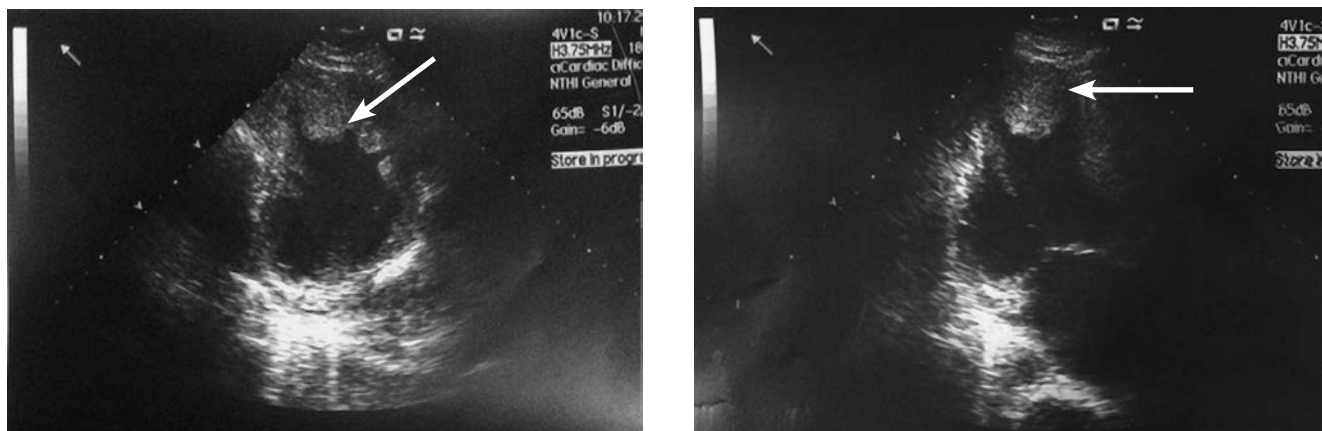


Рис. 5. Пристеночные тромбы левого желудочка у пациента с дилатационной кардиомиопатией (показаны стрелкой)

с более ранней ХСН I–II ФК, однако при этом в 1,78 раза увеличивается риск гиперкалиемии. Учитывая небольшое число обследованных больных, перенос показаний на использование АМР в комплексной терапии ХСН I ФК следует считать преждевременным. Сегодня существуют два препарата группы АМР для лечения ХСН: верошпирон и эплеренон, имеющий меньше побочных эффектов. У пациентов с ХСН с сохраненной ФВ препараты могут быть использованы как антифибротические и диуретические. Однако исследование TOPCAT не подтвердило влияние спиронолактона на смертность при этой патологии, тем не менее его прием снижал риск повторных госпитализаций.

При использовании диуретиков и АМР следует контролировать уровень калия крови, поскольку у пациентов с ДКМП риск развития гипо- или гиперкалиемии выше. АМР следует назначать с особой осторожностью и в исключительных случаях при уровне калия сыворотки >5 ммоль, креатинина сыворотки >221 мкмоль/л ($>2,5$ мг/дл), рСКФ <30 мл/мин/1,73 м².

Пероральные антикоагулянты

ОАК используются у пациентов с фибрилляцией предсердий и ХСН. Назначение ОАК в этой группе пациентов осуществляется в соответствии с рекомендациями РКО по данной патологии. Кроме того, у пациентов с синусовым ритмом, находящихся на постельном режиме или длительной иммобилизации, показано введение низкомолекулярных гепаринов.

При наличии ХСН со сниженной ФВ и синусовым ритмом следует рассмотреть прием варфарина при наличии тромбов в полостях сердца (МНО 2–3) (рис. 5). Некоторым пациентам моложе 60 лет с ХСН со сниженной ФВ для снижения риска инсульта также может быть назначен варфарин (с МНО 2–3).

При приеме варфарина пациент должен регулярно контролировать МНО.

Дилатационная кардиомиопатия и риск внезапной сердечной смерти

Пациенты с ДКМП имеют более высокий риск ВСС. Факторами риска ВСС являются: неустойчивая желудочковая тахикардия (в том числе по данным холтеровско-

го мониторинга ЭКГ), КДР ЛЖ >70 мм, ФВ ЛЖ $<30\%$. Кроме того, семейный анамнез ВСС и синкопальные состояния вследствие электрической нестабильности миокарда также значительно повышают риск ВСС. Для первичной и вторичной профилактики ВСС используется имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, который имеет преимущество перед амиодароном.

Основные рекомендации по применению имплантируемых устройств представлены на рис. 6.

Ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности

Нарушение последовательности и интервалов между сокращениями камер сердца (диссинхрония) ведет к снижению сердечного выброса, митральной регургитации и дилатации ЛЖ. При этом ПЖ в этот процесс не вовлечен. На ЭКГ это проявляется нарушением внутрижелудочковой проводимости: полной блокадой левой или правой ножки пучка Гиса, а возможно, и их обеих.

Для того чтобы восстановить физиологическую последовательность сокращений камер сердца, используется РСТ. Пациенту устанавливается электрокардиостимулятор (ЭКС) с тремя электродами, которые стимулируют правое предсердие, правый и левый желудочек (рис. 7).

Показания к РСТ представлены на рис. 8.

РСТ позволяет снизить ФК ХСН, общую смертность, риск повторной госпитализации, повысить качество жизни пациентов.

После имплантации такого устройства пациент должен 1 раз в 6 мес делать ЭхоКГ и проходить осмотры у электрофизиолога. При прогрессировании ХСН или отрицательной динамике на ЭхоКГ необходима консультация кардиохирурга, кардиолога и электрофизиолога для определения дальнейшей тактики ведения.

ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Хирургические методы лечения ремоделирования сердца отражены на рис. 6.

Тип ИКД	Показание	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
ИКД	Рекомендуется для улучшения прогноза всем больным, имевшим эпизод остановки сердца или желудочковой тахикардии (вторичная профилактика внезапной сердечной смерти – ВСС) при наличии сниженной ФВ ЛЖ (менее 40%)	I	A
ИКД	Должна быть рассмотрена у больных с ХСН II–IV ФК, с устойчивой пароксизмальной ЖТ, с удовлетворительной насосной функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ >40%), на фоне оптимальной медикаментозной терапии ХСН для предупреждения ВСС	IIa	C
ИКД	Рекомендуется всем больным с ХСН II или III ФК при ишемической систолической дисфункции ЛЖ, после перенесенного не менее 40 дней назад ИМ, ФВ ЛЖ менее или равной 35% с целью первичной профилактики ВСС	I	A
ИКД	Может быть рекомендован больным с ишемической дисфункцией ЛЖ (не менее чем через 40 дней после перенесенного ИМ), с ФВ ЛЖ менее или равной 35%, находящимся в I ФК для предотвращения риска внезапной сердечной смерти	IIb	B
ИКД	Рекомендуется всем больным с ХСН II или III ФК с ишемической систолической дисфункцией ЛЖ и ФВ ЛЖ менее или равной 35% с целью профилактики внезапной сердечной смерти	I	B
ИКД	Не показан пациентам с рефрактерной ХСН, в том числе при IV ФК, у которых невозможно предполагать достижение компенсации и благоприятного прогноза	III	A
ИКД без функции СРТ	Больным с ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ <40%, не имеющим показаний к постоянной ЭКС, программирование работы ИКД в качестве стимулятора должно проводиться в режиме деманд (VVI) с базовой ЧСС 40 уд/мин для уменьшения риска прогрессирования ХСН	IIa	B
ИКД как с функцией СРТ, так и без	Больным с ХСН II–IV ФК с целью первичной профилактики внезапной смерти рекомендовано запрограммировать срабатывание ИКД только при ЖТ/ФЖ >200 уд/мин с задержкой перед срабатыванием 2,5 с с целью уменьшения количества срабатываний ИКД в режиме дефибриллятора, замедления прогрессирования ХСН и снижения риска смерти	IIa	B
ИКД как с функцией СРТ, так и без	Больным ХСН II–IV ФК с целью вторичной профилактики ВСС рекомендовано запрограммировать срабатывание ИКД только при ЖТ с ЧСС >180 уд/мин при длительности анализа не менее 30/40 комплексов, с целью снижения количества срабатывания ИКД и замедления прогрессирования ХСН	IIa	B

Рис. 6. Рекомендации по применению имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (адаптировано из [6])

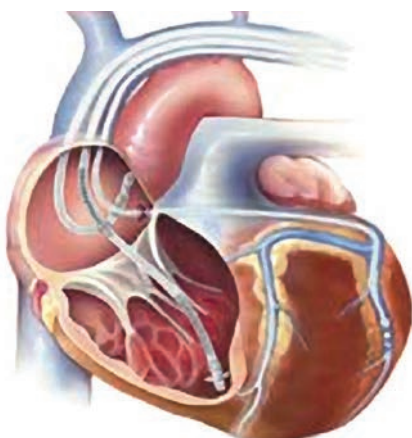


Рис. 7. Имплантация РСТ-устройства и расположение электродов

- уменьшение размеров ЛЖ;
- реконструкцию/протезирование митрального клапана;
- коронарную реваскуляризацию (у пациентов с ИБС);
- методы вспомогательного кровообращения;
- трансплантацию сердца.

Уменьшение размеров левого желудочка

Операция Batista (уменьшение размеров ЛЖ путем частичной вентрикулектомии), разработанная в 1990-е гг., продемонстрировала свою эффективность в виде увеличения ФВ ЛЖ, однако ударный объем после нее не изме-

нялся (рис. 9). Несмотря на первоначально полученные хорошие результаты, было показано, что трехлетняя выживаемость после этой операции составляет 40%. Основными причинами неблагоприятных исходов являются ВСС, прогрессирование/рецидив ХСН [7].

Кроме операции Batista, сегодня используют еще и корсетные протезные устройства. Ими укутывается сердечная мышца, что дает стойкий продолжительный эффект и гемодинамическое улучшение. Исследования показывают, что операция на МК, дополненная установкой каркасного протеза, приводит к уменьшению ФК ХСН, КДО КСО, однако прогноз у таких пациентов (по сравнению с группой, перенесшей только операцию на МК) не изменяется.

Реконструкция/протезирование митрального клапана

Коррекция функциональной митральной недостаточности у пациента с большими полостями сердца является важной для обратного развития и/или замедления ремоделирования. Митральная аннулопластика может снизить регургитацию. Двухлетняя выживаемость при этой операции достигает 70%, периоперационная смертность – 5%. Кроме этого, пациентам с ХСН и митральной регургитацией выполняют протезирование МК и хордосохраняющие операции. Влияние на прогноз этих операций не изучалось [7].

Кроме этого, используется клипирование МК с помощью системы MitraClip для уменьшения степени регургитации. Эта методика продемонстрировала свою эффективность в уменьшении ФК ХСН.

Показание	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Показана всем больным с ХСН III–IV ФК, с ФВ ЛЖ <35%, несмотря на ОМТ, при наличии синусового ритма и БЛНПГ при величине комплекса QRS, равной или более 150 мс, с целью улучшения клинического течения заболевания и уменьшения смертности	I	A
Показана больным с ХСН II ФК, с ФВ ЛЖ <35%, несмотря на ОМТ, при наличии синусового ритма и БЛНПГ при величине комплекса QRS >150 мс с целью улучшения клинического течения заболевания и уменьшения смертности	I	A
Должна быть рассмотрена у пациентов с ХСН III–IV ФК, с ФВ ЛЖ <35%, несмотря на ОМТ, при наличии синусового ритма при ширине комплекса QRS 120–150 мс у пациентов с БЛНПГ с целью улучшения клинического течения заболевания и уменьшения смертности	IIa	A
Должна быть рассмотрена у пациентов с ХСН II ФК, с ФВ ЛЖ <30–35%, несмотря на ОМТ, при наличии синусового ритма при величине комплекса QRS 120–150 мс у пациентов с БЛНПГ с целью улучшения клинического течения заболевания и уменьшения смертности	IIA	A
Не показана пациентам с ХСН II–IV ФК без наличия БЛНПГ вне зависимости от ширины комплекса QRS	III	A
Не показана пациентам с ХСН II–IV ФК при QRS <120 мс	III	A
Должна быть рассмотрена у пациентов с ХСН II–IV ФК, с постоянной формой ФП при ФВ ЛЖ <35%, несмотря на ОМТ, при величине QRS >120 мс, наличии БЛНПГ и проведенного или планируемого РЧА АВ-узла	IIa	B
Может быть рассмотрена у пациентов с ХСН II–IV ФК, с постоянной формой ФП при ФВ ЛЖ <35%, несмотря на ОМТ, при величине QRS >120 мс, наличии БЛНПГ и фармакологическом контроле ЧСС, обеспечивающем более 95% навязанных комплексов	IIb	C

Рис. 8. Рекомендации по применению ресинхронизирующей терапии (адаптировано из [6])

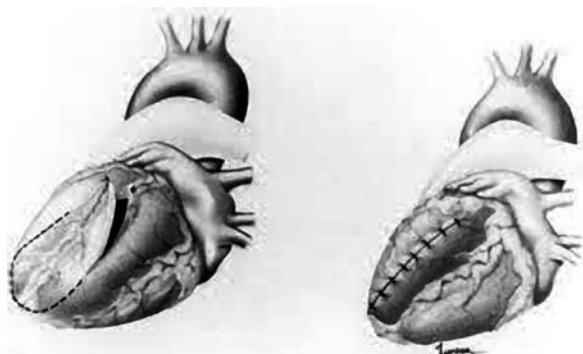


Рис. 9. Схема операции Batista

Коронарная реваскуляризация

Аортокоронарное и чрескожное коронарное вмешательство не рекомендуются пациентам без стенокардии или малом объеме жизнеспособного миокарда. Данные методы практически не используются у пациентов с ДКМП без сопутствующей ИБС.

Методы вспомогательного кровообращения

Эти методы являются альтернативой трансплантации сердца и по своей эффективности превосходят любое терапевтическое лечение.

Существуют устройства временной и длительной поддержки кровообращения.

К временным относятся, например, Impella или устройства внутриаортальной баллонной контрпульсации (рис. 10). Они не продемонстрировали уменьшения 30-дневной смертности у пациентов с ХСН, и в настоящее время используются только у тяжелых пациентов.

К устройствам длительной поддержки кровообращения относятся искусственные желудочки сердца различных модификаций: HeartMate II, Jarvic 2000 и т.д. (рис. 11, 12). Эти приборы по сути являются мостом к трансплантации сердца и позволяют улучшить ФК ХСН.

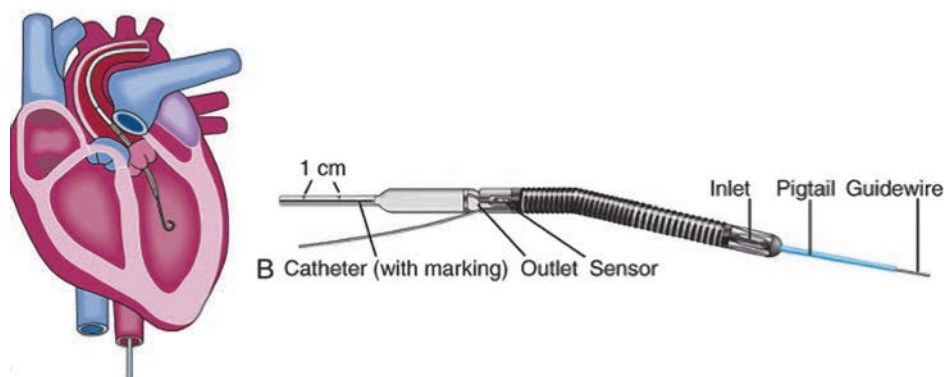


Рис. 10. Impella VAD (катетерное роторное устройство, устанавливающееся в области АК и уменьшающее нагрузку на ЛЖ за счет работы ротора) [адаптировано из Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine: [edited by] Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald – 10th ed., 2015, p. 1944]

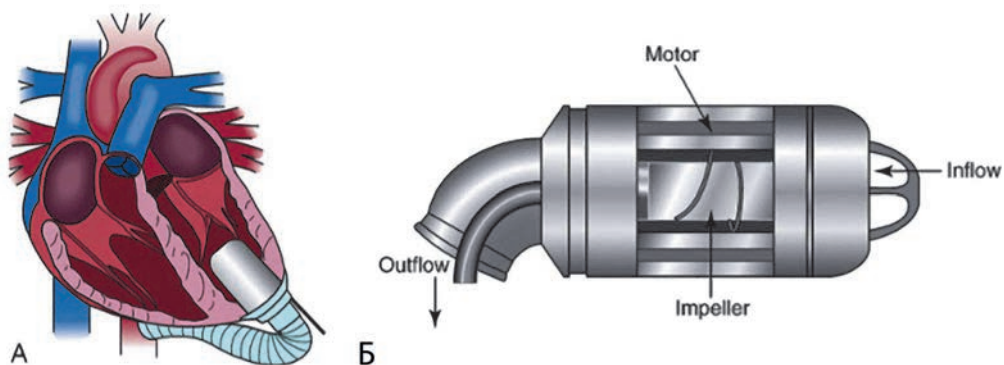


Рис. 11. J arvic 2000 (А – схема имплантации в сердце, Б – схема устройства) [адаптировано из Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine: [edited by] Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald – 10nd ed., 2015, p. 1944.]

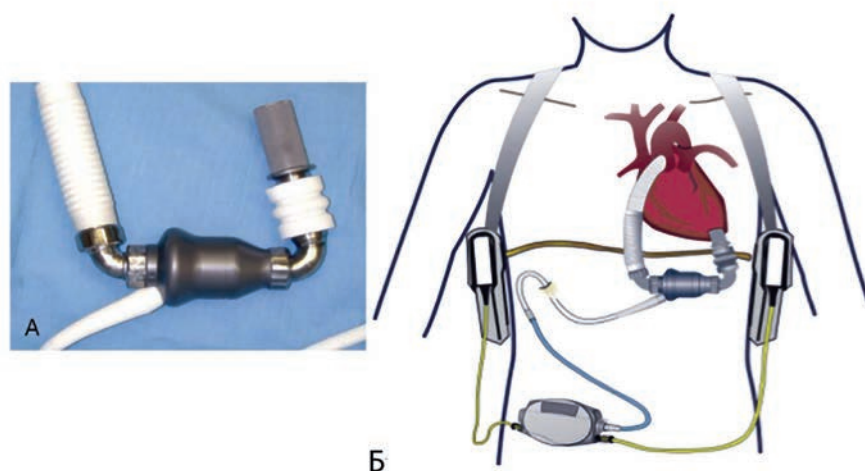


Рис. 12. HeartMate II (А – схема устройства, Б – схема имплантации) [адаптировано из Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine: [edited by] Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald – 10nd ed., 2015, p. 1944.]

Трансплантация сердца

Трансплантация сердца показана пациентам с ДКМП при наличии тяжелых и необратимых проявлений застойной ХСН и/или жизнеугрожающих нарушений ритма сердца.

Абсолютными и относительными противопоказаниями к трансплантации сердца являются:

- возраст >70 лет;
- ожирение с индексом массы тела >34 кг/м² или масса >140% идеальной массы тела;
- наличие активного воспалительного процесса, включая хроническую вирусную инфекцию (ВИЧ, хронический гепатит В, С);
- выраженное поражение периферических сосудов и сосудов головного мозга;
- наличие или перенесенное онкологическое заболевание в течение последних 5 лет;
- сахарный диабет тяжелого течения с поражением органов-мишеней (нефропатия, полинейропатия, пролиферативная ретинопатия);
- заболевания легких со снижением показателей FEV₁ и FVC до 50% и менее;
- выраженное нарушение функции почек с СКФ до 40 мл/мин/м² и менее;

- недавно перенесенная тромбоэмболия легочных артерий;
- выраженная и необратимая легочная гипертензия со средним давлением в легочной артерии >60 мм рт.ст, транспульмональным градиентом >15 мм рт.ст. и легочным сосудистым сопротивлением >5 ед. Вуда;
- выраженные проявления полиорганной недостаточности;
- отсутствие комплаентности пациента к регулярному приему лекарственных средств, медицинскому обследованию вследствие расстройств психического статуса, в том числе при наличии продолжения употребления алкоголя и наркотических средств.

Перед трансплантацией сердца медикаментозная терапия направлена на уменьшение проявлений ХСН. Принципы лечения те же, что и у пациентов с застойной ХСН. После трансплантации сердца пациенты продолжают принимать иммуносупрессоры и препараты, снижающие риск развития коронарной болезни сердца (статины, аспирин и т.д.). Для профилактики цитомегаловирус-ассоциированных осложнений реципиенты

принимают в течение 12 мес валганциклоvir. При необходимости могут быть назначены антигипертензивные препараты (ИАПФ, ББ и др.). В случае развития коронарной болезни сердца и стенокардии пациенту может быть проведено чрескожное коронарное вмешательство.

Трансплантация сердца существенно увеличивает продолжительность жизни пациента с ХСН. Увеличивается число лиц со сроками жизни после операции более 30 лет. Средняя продолжительность жизни после трансплантации сердца составляет 10,3 года. В некоторых центрах 15-летняя выживаемость достигает 48%.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России:

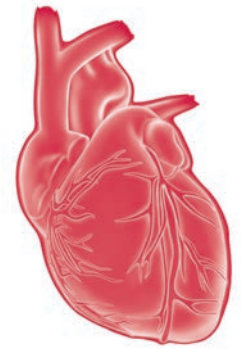
Филиппов Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии

E-mail: dr.philipov@gmail.com

Якушин Сергей Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии

ЛИТЕРАТУРА

1. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine / eds D.L. Mann, D.P. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow, E. Braunwald. 10th ed. Saunders, 2015. 1944 p.
2. Кардиология : национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. Е.В. Шляхто. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с.
3. The Merck Manual. 19th ed. / R.S. Porter. 2011. 3754 p.
4. Болезни сердца и сосудов : руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А.Дж. Кэмма, Т.Ф. Люшера, П.В. Серруиса ; пер. с англ. под ред. Е.В. Шляхто. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1480 с.
5. Cleveland Clinic. Current Clinical Medicine 2nd ed. / ed. W.D. Carey. Saunders, 2011. 1342 p.
6. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). URL: <http://medic.ossn.ru/activity/map>; последнее обновление: 09.11.2014.
7. Дисфункции миокарда и сердечная хирургия / под ред. С.Л. Дземешкевича, Л.У. Стивенсона. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 318 с.



Высокотехнологичные методы лечения хронической сердечной недостаточности

Ситникова М.Ю.,
Федотов П.А.,
Проколова Л.В.

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одно из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. За последние 30 лет средняя продолжительность жизни пациентов с таким диагнозом возросла с 3,5 до 8 лет (по сравнению с периодом с 1980 по 1985 г.). Данный модуль содержит сведения о современных возможностях лечения ХСН, которыми должен располагать кардиолог на всех этапах оказания медицинской помощи: от амбулаторного звена до врача-специалиста по сердечной недостаточности.

Ключевые слова:

хроническая сердечная недостаточность, высокотехнологичные методы лечения

High-technology chronic heart failure therapeutic interventions

*Sitnikova M.Yu., Fedotov P.A.,
Prokopyeva L.V.*

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St. Petersburg

Chronic heart failure (CHF) is one of the most severe and prognostically unfavorable complications of cardiovascular diseases. Over the past 30 years average duration of life for patients with such diagnosis has increased from 3.5 to 8 years (in comparison with the period from 1980 to 1985). These modules provide details of modern CHF treatment possibilities, which should have a cardiologist in all stages of healthcare delivery: from outpatient part to heart failure medical specialist.

Keywords:

chronic heart failure, high technology therapeutic interventions

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем [36]. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка – один из ключевых показателей гемодинамики. При ФВ левого желудочка менее 40% речь идет о сердечной недостаточности с низкой ФВ [систолическая ХСН, сердечная недостаточность (СН) с низкой ФВ]. В исследованиях, посвященных эффективности терапии ХСН, максимальная доказательная база была получена у больных с ФВ <35%. В настоящее

время для этих больных также разработаны высокотехнологичные виды лечения, способные улучшать прогноз. Так, средняя продолжительность жизни пациентов с СН с низкой ФВ в период наблюдения с 1980 по 1985 гг., получающих стандартную медикаментозную терапию, составляла 3,5 года [1]. В эпоху развития высокотехнологичных методов лечения и совершенствования медикаментозных подходов к ведению пациентов с ХСН выживаемость возросла в среднем до 8 лет. Данная тенденция подтверждена в исследовании, проводимом с 2001 по 2009 гг. у сопоставимых по возрасту и тяжести заболевания пациентов, получающих полноразмерную медикаментозную и ресинхронизирующую терапию [2].

Настоящий образовательный модуль отражает сведения о возможности современного лечения ХСН, которые должны быть в арсенале кардиолога на всех этапах оказания медицинской помощи: от амбулаторного звена до врача-специалиста по сердечной недостаточности.

КОДЫ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-го ПЕРЕСМОТРА

- I50.0. Застойная сердечная недостаточность.
- I50.1. Левожелудочковая недостаточность.
- I50.9. Сердечная недостаточность неуточненная.

СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНОГО С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (Guideline for the diagnosis and treatment of

acute and chronic heart failure, 2012, 2016), тактика ведения пациентов с ХСН состоит из следующих этапов [34]:

- верификация диагноза ХСН (табл. 1);
- оптимизация медикаментозной терапии ХСН (рис. 1);
- прогнозирование одногодичной выживаемости пациента (табл. 2);
- определение показаний к высокотехнологичным методам лечения.

ПРОГНОЗ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Прогнозирование течения болезни помогает лечащему врачу при отборе пациентов для высокотехнологичных

Таблица 1. Верификация диагноза у пациента с хронической сердечной недостаточностью

Рекомендации	Класс ¹	Уровень ²
Обследования для всех пациентов		
Трансторакальная эхокардиография рекомендована для оценки: структуры и функции сердца, включая диастолическую функцию и измерение ФВ левого желудочка для установления диагноза ХСН с низкой, промежуточной или сохраненной ФВ. Помогает в планировании и мониторинге проводимого лечения и получения информации о прогнозе; поражения клапанов сердца, функции правого желудочка и давления легочной артерии (ДЛА) у пациентов с уже поставленным диагнозом ХСН для выявления показаний к коррекции клапанных поражений; структуры и функции миокарда у тех пациентов, которые будут подвергаться лечению потенциально кардиотоксичными веществами (например, химиотерапии)	I	C
Двенадцатиканальная электрокардиограмма (ЭКГ) рекомендована для верификации ритма сердца, частоты сердечных сокращений, морфологии и длительности комплекса QRS. Данная информация необходима для планирования лечения и получения прогностической информации. Абсолютно нормальная ЭКГ делает диагноз ХСН маловероятным	I	C
Биохимия крови (натрий, калий, кальций, мочевина/азотистые основания, креатинин/СКФ, ферменты печени и билирубин, железо и гормоны щитовидной железы) рекомендована: а) для оценки состояния пациента после начала терапии диуретиками, ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антикоагулянтной терапии (с целью мониторинга лечения); б) обнаружения обратимых/излечимых причин ХСН (например, гипокальциемии, нарушения функции щитовидной железы) и сопутствующих состояний (например, дефицит железа); в) получения прогностической информации	I	C
Развернутый анализ крови показан: а) для выявления анемии, что может быть альтернативной причиной симптомов у пациента, а также усугублять течение заболевания; б) получения прогностической информации	I	C
Оценка натрийуретических пептидов (В-типа, N-концевого про-В-типа или про-А-типа) необходима: а) для исключения альтернативных причин одышки (если их уровень ниже максимально допустимого, то диагноз ХСН маловероятен); б) получения прогностической информации	Ila	C
Рентгенография органов грудной клетки выполняется для установления/исключения заболеваний легких, например рака легких. У пациентов с декомпенсацией ХСН, а также с острым началом заболевания – для диагностирования застойных изменений в легких/отека легких	Ila	C
Исследования в индивидуальных случаях		
МРТ сердца используется для: оценки структуры и функции сердца, измерения ФВ левого желудочка, структуры миокарда у пациентов с затруднением визуализации при эхокардиографическом исследовании (с учетом показаний/противопоказаний к МРТ); характеристики миокарда при подозрении на миокардит, амилоидоз, саркоидоз, болезнь Шагаса, болезнь Фабри, некомпактную кардиомиопатию (КМП) и гемохроматоз (с учетом противопоказаний к МРТ)	I	C
Коронарная ангиография показана пациентам со стенокардией для оценки анатомии коронарного русла или симптоматической желудочковой аритмией, или внезапной остановкой сердца с целью диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) и степени ее тяжести	I	C
Перфузионные визуализирующие методики (эхокардиография, МРТ, однофотонная эмиссионная компьютерная томография или позитрон-эмиссионная томография) показаны пациентам с ИБС и показаниями для коронарной реваскуляризации для уточнения зоны ишемии и зоны жизнеспособного миокарда	Ila	C
Левосторонняя катетеризация сердца показана пациентам для подготовки к трансплантации сердца или механической поддержки кровообращения, для оценки функции правых и левых отделов сердца и оценки сопротивляемости легочных сосудов	I	C

Рекомендации	Класс ¹	Уровень ²
Катетеризация правых камер сердца должна быть рассмотрена у пациентов с вероятной гипертензией в легочной артерии по данным ЭхоКГ с целью подтверждения легочной гипертензии и ее обратимости перед проведением коррекции клапанных/структурных заболеваний сердца	IIa	C
Кардиопульмональный тест показан для:	I	C
а) оценки пациентов для трансплантации сердца или проведения механической поддержки кровообращения;		
б) определения оптимального режима физической активности;	IIa	C
в) получения прогностической информации		
Проба с физической нагрузкой показана (стрессЭхоКГ):	IIb	C
а) для оценки преходящей ишемии миокарда		

Примечание. ¹ Класс I. Доказательство и/или общее согласие, что проводимое лечение либо процедура полезны и эффективны, – **рекомендовано**.

Класс II. Противоречащее доказательство или расхождение во мнении по поводу полезности/эффективности указанного лечения либо процедуры.

Класс IIa. Весомые доказательства/мнение о пользе/эффективности – **следует рассмотреть**.

Класс IIb. Польза/эффективность хуже установленного доказательства/мнения – **может быть рассмотрено**.

Класс III. Доказательство или общее согласие, что проводимое лечение/процедура не полезна/эффективна и в некоторых случаях может нанести вред, – **не рекомендовано**.

² **Уровень доказательности «А»** (высокая достоверность) означает, что данные основаны на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований.

Уровень доказательности «В» (умеренная достоверность) означает, что данные основаны на результатах по меньшей мере одного независимого рандомизированного контролируемого клинического исследования.

Уровень доказательности «С» (ограниченная достоверность) означает, что данные основаны на результатах по меньшей мере одного клинического исследования, не удовлетворяющего всем критериям качества, например без рандомизации.

методов лечения: имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), трансплантации сердца (ТС), имплантации систем вспомогательного кровообращения. Наиболее изученные маркеры прогнозирования течения ХСН представлены в табл. 2. На протяжении последних лет активно создаются модели и калькуляторы для определения прогноза у больных с ХСН (шкала EFFECT, Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment – Усиленная обратная связь для оценки кардиотерапии; The Heart Failure Survival score – Шкала выживания при СН; Сиэттлская модель SHFM, Seattle Heart Failure Model – Сиэттлская модель прогнозирования ХСН) с достаточно высоким уровнем достоверности. Однако особенности расовой принадлежности при их создании ограничивают использование на российской популяции.

ВИДЫ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- Реваскуляризация миокарда.
- Пластика левого желудочка, аневризмэктомия.
- Коррекция клапанной патологии.
- Бивентрикулярная стимуляция (сердечная ресинхронизирующая терапия – СРТ).
- ИКД.
- Механическая поддержка работы сердца.
- ТС.

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА

Ишемическая болезнь сердца в 2/3 всех случаев служит основной причиной СН [3, 34]. Это ставит перед врачом-клиницистом задачу выбора подходов к реваскуляризации миокарда при ХСН.

Рекомендации 2012 г. по реваскуляризации миокарда у пациентов с ХСН и дисфункцией левого желудочка [6]

- Аортокоронарное шунтирование (АКШ) рекомендуется пациентам со стенокардией и гемодинамически значимым стенозом ствола левой коронарной артерии, не имеющим противопоказаний к хирургическому вмешательству, с ожидаемой продолжительностью жизни >1 года с хорошим функциональным состоянием. Цель – снижение риска преждевременной смерти. Класс рекомендаций I. Уровень доказательности C.
- АКШ рекомендуется пациентам со стенокардией и гемодинамически значимым поражением двух или трех коронарных артерий, включая стеноз передней межжелудочковой артерии, не имеющим противопоказаний к хирургическому вмешательству, с ожидаемой продолжительностью жизни >1 года с хорошим функциональным состоянием. Цель – снижение частоты госпитализаций от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение риска преждевременной смерти. Класс рекомендаций I. Уровень доказательности B.
- Чрескожное коронарное вмешательство может быть рекомендовано в качестве альтернативы АКШ у пациентов вышеуказанных категорий, у которых есть противопоказания к АКШ. Класс рекомендаций IIb. Уровень доказательности C.
- АКШ и чрескожное коронарное вмешательство НЕ рекомендуются пациентам без стенокардии и при большом объеме нежизнеспособного миокарда. Класс III. Уровень доказательности C.

АКШ и чрескожная коронарная реваскуляризация предназначены для купирования стенокардии у пациентов с СН с низкой ФВ и улучшения прогноза у пациентов

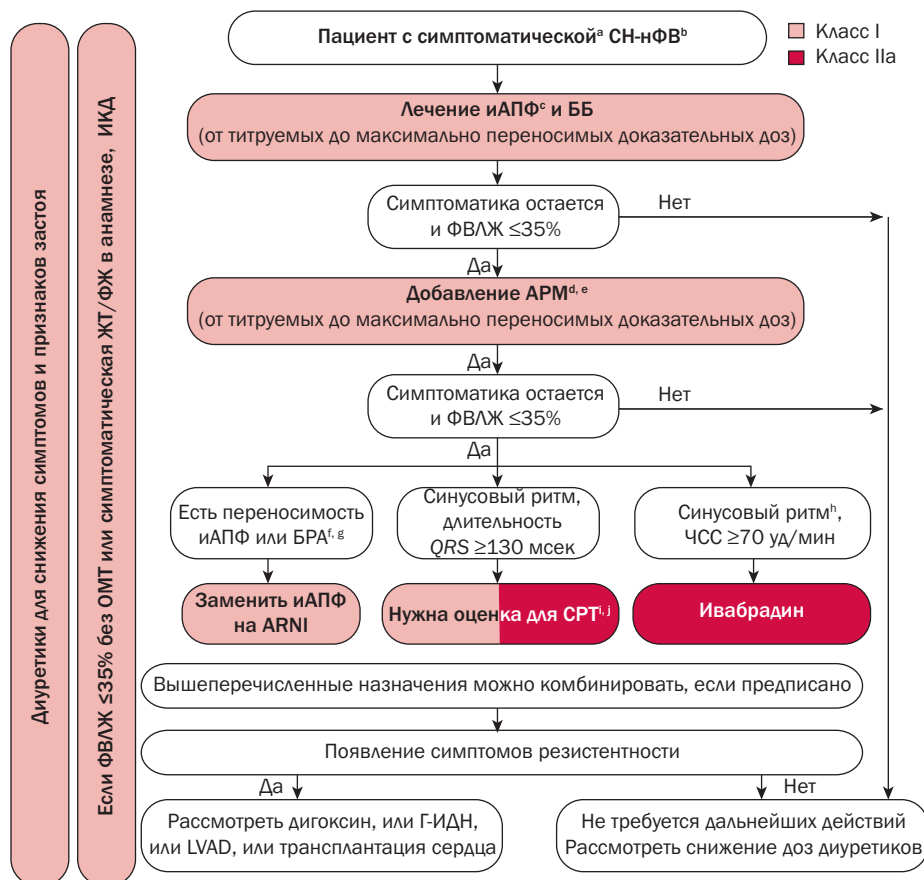


Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов с симптомной сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (II–IV функционального класса): ^а – симптоматика II–IV класса по NYHA; ^б – СН-нФВ = ФВЛЖ <40%; ^с – если есть толерантность/непереносимость иАПФ, назначать БРА; ^{д,е} – начиная с ХСН II ФК; ^{г,з} – при сохранении II–III ФК, несмотря на оптимальную терапию ИАПФ/АРА, если САД >100 мм рт.ст.; ^б – в дополнение к β-блокаторам при недостаточном снижении ЧСС; ^и – СРТ рекомендуется, если комплекс QRS ≥130 мс и БПНПГ (при синусовом ритме); ^л – СРТ может быть рассмотрена, если QRS ≥130 мс без БПНПГ (при синусовом ритме) или у пациентов с ФП обеспечивает стратегию бивентрикулярного захвата (индивидуализированный подход)

Сокращения: АРН – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; БРА – блокатор ангиотензиновых рецепторов; Г-ИДН – гидралазин и изосорбида динитрат; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФЖ – фибрилляция желудочков; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия; СН-нФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЧСС – частота сердечных сокращений; ARNI – ингибитор рецептора ангиотензина-неприлизина; LVAD – левожелудочковый аппарат вспомогательного кровообращения. Дополнительные пояснения: 1 – диуретики должны использоваться для уменьшения симптомов задержки жидкости; 2 – ИАПФ/АРА должны титроваться до эффективной доказанной дозы или до максимально переносимой дозы; при стабильной ХСН II–IIIФК с САД >00 мм рт. ст. показан перевод с ИАПФ/АРА на ARNI (IB); 3 – бессимптомным пациентам с ФВ левого желудочка ≤35% и перенесенным инфарктом миокарда показана установка ИКД; 4 – с IIФК назначение спиронолактона/эплеренона; 5 – Европейская служба лекарств одобрила ивабрадин для применения у пациентов с ЧСС ≥75 в минуту. Ивабрадин может применяться у пациентов с противопоказаниями к β-адреноблокаторам или с их непереносимостью; 6 – показания к СРТ с функцией дефибрилляции и СРТ с функцией стимуляции изложены ниже; 7 – ИКД не показана при IV функциональном классе; 8 – дигоксин может применяться для контроля ЧСС у пациентов с фибрилляцией предсердий, обычно в комбинации с β-адреноблокаторами; 9 – комбинация гидралазина и изосорбида динитрата может также рассматриваться у пациентов с непереносимостью иАПФ и БРА.

с тяжелой ИБС. Исследование STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure – Хирургическое лечение ишемической болезни сердца) отразило место хирургического лечения при ИБС [5]. Пациенты с ФВ ≤35% и ИБС, имеющие показания к реваскуляризации, были рандомизированы в две группы: АКШ + медикаментозная терапия

или только медикаментозная терапия. У большинства пациентов было 2-сосудистое (31%) или 3-сосудистое (60%) поражение коронарных артерий; в 68% случаев были и гемодинамически значимые проксимальные стенозы передней межжелудочковой артерии, в 2% – тяжелые стенозы ствола левой коронарной артерии. В ходе

Таблица 2. Прогностические предикторы сердечной недостаточности

Демография/анамнез
<ul style="list-style-type: none"> ■ Возраст, пол, этническая принадлежность, класс по NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация), индекс массы тела. ■ Повышение давления в яремной вене, III тон сердца, низкое систолическое артериальное давление, высокая ЧСС. ■ Сахарный диабет, почечная дисфункция, депрессия, хроническая обструктивная болезнь легких. ■ Ишемическая этиология, инфаркт миокарда в анамнезе
Общедоступные лабораторные тесты
<ul style="list-style-type: none"> ■ Содержание натрия в сыворотке. ■ Печеночные ферменты, билирубин. ■ Креатинин сыворотки/клиренс креатинина/скорость клубочковой фильтрации¹. ■ Мочевая кислота/мочевина. ■ Альбумин. ■ Гемоглобин. ■ Ширина распределения эритроцитов по объему. ■ Тропонин I/T. ■ Соотношение альбумин/креатинин в моче
Нейрогормоны, цитокины
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ренин плазмы. ■ Ангиотензин II. ■ Альдостерон. ■ Катехоламины. ■ Эндотелин-1. ■ Адреномедулин. ■ Натрийуретический пептид. ■ Вазопрессин/копептин. ■ Цитокины. ■ Белок sST-2. ■ Галектин-3. ■ Маркеры разрушения коллагена
Электрокардиограмма
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ширина комплекса QRS. ■ Гипертрофия левого желудочка. ■ Фибрилляция предсердий. ■ Желудочковая тахикардия. ■ Вариабельность сердечного ритма
Визуализируемые показатели
<ul style="list-style-type: none"> ■ Размеры левого желудочка и ударный объем. ■ Кардиоторакальный индекс по рентгенограмме органов грудной клетки. ■ Функция правого желудочка. ■ ФВ левого желудочка. ■ Размер левого предсердия. ■ Воспаление миокарда (по результатам МРТ с контрастным усилением). ■ Содержание железа (при талассемии). ■ Амилоидоз (по данным МРТ). ■ Ишемия и жизнеспособность миокарда, аритмогенные зоны
Гемодинамические и функциональные параметры
<ul style="list-style-type: none"> ■ VO_2 – потребление кислорода. ■ VE/VCO_2 – вентиляторный эквивалент по CO_2, который отражает объем вентиляции, требуемый для выделения 1 л CO_2. ■ Макс/пик VO_2 (норма >20 мл/кг в минуту). ■ Тест с 6-минутной ходьбой (норма >600 м) – дистанция зависит от пола, возраста, тренированности пациента. ■ Сердечный индекс (норма >2,5 л/мин на 1 м²). ■ Конечно-диастолическое давление левого желудочка/давление заклинивания легочной артерии (норма <12 мм рт. ст.)

¹ Скорость клубочковой фильтрации рассчитывают по формуле MDRD (The Modification of Diet in Renal Diseases – Изменение режима питания при болезнях почек) с помощью калькуляторов, размещенных по адресам: <http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/mdrd-egfr>; <http://mdrd.com/>

наблюдения оказалось, что АКШ не уменьшало смертность от всех причин, однако отмечалось уменьшение вторичных конечных точек: сердечно-сосудистой смертности (отношение риска 19%), смертности от любых иных причин и снижение частоты госпитализаций (отношение риска 26%). Следует также подчеркнуть, что польза от АКШ у пациентов без клинических проявлений стено-

кардии или у пациентов с нежизнеспособным миокардом неоднозначна. Пациенты, имеющие >10% жизнеспособного миокарда левого желудочка, лучше отвечают на реваскуляризацию, нежели больные, у которых данный показатель ≤10%; однако этот подход для отбора пациентов не доказан. Помимо этого, было установлено, что АКШ по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией

существенно улучшало прогноз у пациентов, имеющих дистанцию 6-минутной ходьбы более 300 м.

В настоящее время выбор вида реваскуляризации (АКШ или РТСА – *Perkutane Transluminale Coronare Angioplastica*) должен осуществляться коллективно группой врачей, включающей специалиста по СН, и основываться на тяжести ИБС, ожидаемой полноте реваскуляризации, наличии или отсутствии клапанной патологии, а также сопутствующих заболеваниях.

ПЛАСТИКА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, АНЕВРИЗМАЭТОМИЯ

Изолированная пластика левого желудочка у больных с ХСН ишемической этиологии с низкой ФВ левого желудочка, несмотря на уменьшение объемов сердца, не влияла на прогноз и не может считаться рекомендованной (класс III, уровень доказательности В). Решение о целесообразности аневризмэктомии принимают совместно хирург и кардиолог, оправдано такое вмешательство при больших мешотчатых аневризмах ЛЖ. Актуальность проблемы хирургического лечения постинфарктных аневризм складывается из низкой выживаемости пациентов: в течение 5 лет выживают лишь 30–50%, по данным разных авторов (развитие СН, тромбоэмболических осложнений, жизнеугрожающих нарушений ритма у более половины пациентов). Ремоделирование ЛЖ при постинфарктной аневризме представляет собой появление зон акинезии, снижения ударного объема, увеличения размера и объема левого желудочка, компенсаторного увеличения ЧСС, возникновения «ишемической митральной недостаточности» (рис. 2).

Показания для хирургического лечения постинфарктных аневризм (Menicanti L., 2002)

1. Переднеперегородочная аневризма (конечно-диастолический объем более 100 мл/м²).
2. Снижение фракции изгнания (даже менее чем на 20%).
3. Регионарное нарушение сократимости более 35% ventрикулярного периметра.
4. Стенокардия, СН, аритмия.
5. Ишемия, индуцируемая провокационными тестами у бессимптомных пациентов.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ КЛАПАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Клапанные пороки могут обуславливать или усиливать проявления ХСН. Ниже рассматриваются возможные варианты патологии клапанного аппарата.

Стеноз аортального клапана

Одна из основных проблем у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка – стеноз аортального клапана с низким градиентом (ФВ <40%, площадь отверстия аортального клапана <1 см², средний градиент <40 мм рт.ст.). У части пациентов это истинный тяжелый

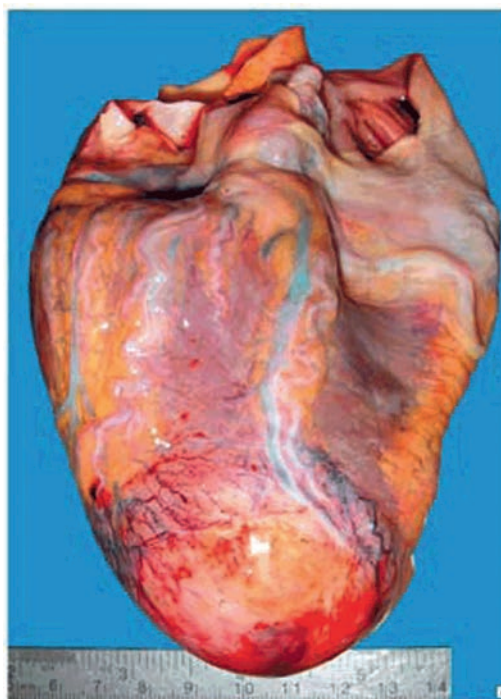


Рис. 2. Макропрепарат. Острый инфаркт миокарда, осложнившийся развитием острой аневризмы сердца

стеноз, а у некоторых – «псевдоаортальный стеноз», когда сниженный поток крови через аортальный клапан обусловлен не обструкцией створок, а низким ударным объемом.

Если средний градиент >40 мм рт.ст., тогда теоретических ограничений для протезирования клапана у симптомных пациентов нет.

У больных, имеющих противопоказания к открытому хирургическому вмешательству (например, вследствие тяжелой патологии легких), возможно использование транскатетерных методик по протезированию аортального клапана TAVI (*Transcatheter aortic valve implantation* – транскатетерная имплантация аортального клапана) [7].

Аортальная регургитация

Пластика или протезирование аортального клапана рекомендованы для всех симптомных и асимптомных больных с тяжелой аортальной регургитацией и ФВ <50%, если нет противопоказаний к хирургическому вмешательству. Хирургическое лечение также может быть целесообразным у пациентов с тяжелой аортальной регургитацией и конечно-диастолическим диаметром ЛЖ >70 мм или конечно-систолическим диаметром >50 мм (либо >25 мм/м² площади тела больного) [8].

Митральная регургитация

Оценка митральной регургитации должна быть комплексной, в особенности у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ (при митральной регургитации есть определенные сложности в оценке систолической функции).

Дифференциальная диагностика между первичной и вторичной митральной регургитацией сложная. Решение

о хирургическом вмешательстве должно быть основано на выраженности клинических симптомов, возрасте пациента, фибрилляции предсердий, выраженности снижения систолической функции левого желудочка, легочной гипертензии и возможности замены клапана. Последнее – наиболее важный предиктор в послеоперационном периоде. Относительная (неклапанная) митральная регургитация возникает вследствие расширения и изменения формы левого желудочка и фиброзного кольца митрального клапана, что ведет к неполному смыканию его створок. Полноразмерная медикаментозная терапия, а в некоторых случаях ресинхронизирующая терапия может приводить к обратному ремоделированию левого желудочка и уменьшению функциональной митральной регургитации. На рис. 3 показана выживаемость пациентов с относительной (вторичной) митральной недостаточностью в зависимости от площади митральной регургитации.

Ишемическая митральная регургитация – особый тип вторичной митральной регургитации, который наиболее

всего подходит для хирургического вмешательства [6]. Сочетанное хирургическое вмешательство – АКШ + пластика митрального клапана – можно считать целесообразным у симптомных пациентов с дисфункцией левого желудочка, поражением коронарных артерий при достаточном количестве жизнеспособного миокарда (рис. 4). Предикторы поздних осложнений после реконструкции митрального клапана – большое расстояние между папиллярными мышцами, ригидность задней створки митрального клапана и заметное увеличение левого желудочка (конечно-диастолический диаметр >65 мм). У таких пациентов протезирование митрального клапана предпочтительнее пластики. При фибрилляции предсердий проведение процедур абляции аритмогенных зон предсердий и закрытие ушка левого предсердия могут быть уместными во время оперативного вмешательства на митральном клапане.

Роль изолированного хирургического вмешательства на митральном клапане у пациентов с тяжелой функци-

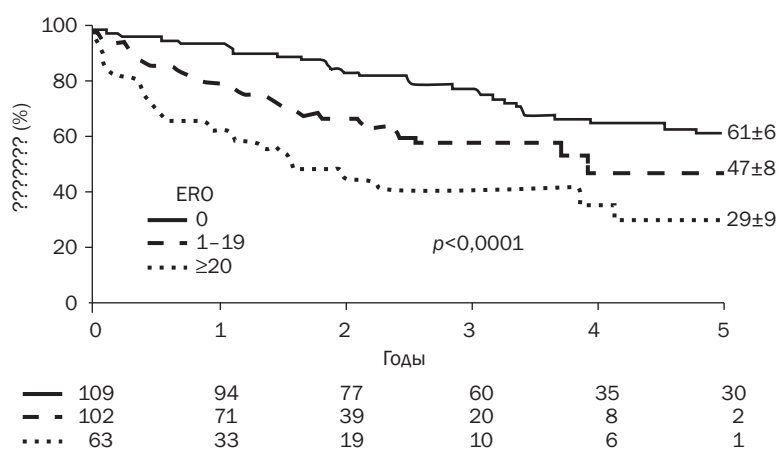


Рис. 3. Выживаемость пациентов с относительной (вторичной) митральной недостаточностью в зависимости от площади митральной регургитации

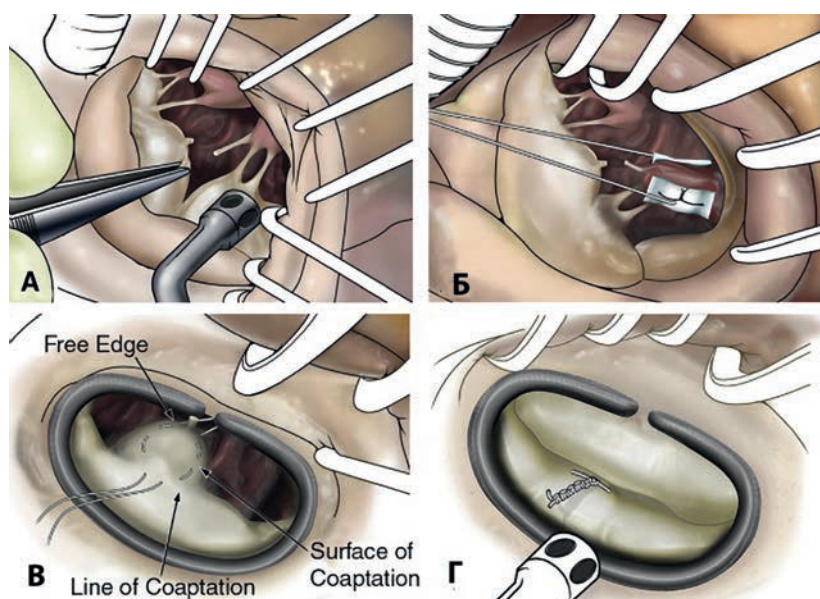


Рис. 4. Техника пластики митрального клапана с применением опорного кольца (по Thorac J. Cardiovas Surg. – 1995; 109: 676)

ональной митральной регургитацией и тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка, которые не могут быть реваскуляризованы или имеют неишемическую кардиомиопатию, дискутабельна. У большинства пациентов предпочтительны стандартная медикаментозная терапия и транскатетерное клипирование митрального клапана. В отдельных случаях пластика митрального клапана может быть рассмотрена как возможность временно отложить ТС.

У пациентов, имеющих показания для пластики митрального клапана, но неоперабельных, для уменьшения выраженности ХСН может быть выбрана чрескожная пластика «от края до края» с использованием устройств типа MitraClip (рис. 5) [9].

КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Безопасность и эффективность катетерной абляции предсердия и легочных вен в качестве стратегии контроля ритма при СН в настоящее время не установлена, за исключением случаев тахикардии, вызванной КМП.

В одном небольшом исследовании было продемонстрировано превосходство абляции ФП над абляцией АВ-узла и СРТ. В другом исследовании, в которое включили 203 пациента с персистирующей ФП, СН и с ИКД или СРТ, было показано, что абляция ФП превосходила амиодарон в коррекции ФП, это было связано с меньшим числом госпитализаций по поводу СН и более низкой смертностью. В двух небольших исследованиях, в которых сравнивалась абляция ФП с контролем ЧСС, были получены противоречивые результаты в отношении эффективности (с точки зрения развития осложнений и улучшения симптомов). Последние данные метаанализа, включающего 914 пациентов, свидетельствуют об обнадеживающем эффекте абляции легочных вен при ФП у пациентов с дисфункцией ЛЖ, с улучшением ФВЛЖ и функциональных возможностей. Эти результаты должны быть подтверждены в текущих рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), таких как CASTLE AF, AMICA и SABANA [34].

Для восстановления синусового ритма может быть рассмотрена абляция ФП у пациентов с сохраняющимися симптомами СН, несмотря на ОМТ и адекватный контроль



Рис. 5. Чрескожная коррекция относительной митральной регургитации с помощью MitraClip® Device (по Masson J., Webb J.G. Circ. Cardiovasc. Interv. 2009. Vol. 2. P. 140–146)

ЧСС, для улучшения клинического статуса [34]. Класс IIb, уровень доказательности В.

СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Диссинхрония миокарда – сложный патологический процесс. Если систола желудочков задерживается, то диастолическое давление левого желудочка превышает давление в предсердиях, что вызывает митральную регургитацию. Межжелудочковая и внутривентрикулярная диссинхрония приводит к асинхронному сокращению стенок ЛЖ, тем самым нарушая эффективность сокращения миокарда, снижая ударный объем и систолическое давление левого желудочка. Дискоординированность папиллярных мышц вызывает, а в дальнейшем и усугубляет функциональную систолическую митральную недостаточность. СРТ помогает восстановить атрио-вентрикулярную, меж- и внутривентрикулярную синхронность сокращения миокарда, улучшает сократительную способность миокарда, снижает функциональную митральную регургитацию и приводит к обратному ремоделированию левого желудочка, о чем свидетельствует увеличение времени наполнения левого желудочка, повышение ФВ левого желудочка, уменьшение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов левого желудочка, уменьшение митральной регургитации [10]. На рис. 6 представлена схема расположения электродов при СРТ.

Основной ритм сердца (синусовый ритм, фибрилляция предсердий) определяет подходы к ведению пациентов при СРТ.

Пациенты с синусовым ритмом

Существует убедительная доказательная база положительного эффекта у пациентов с III ФК ХСН и синусовым ритмом. В исследовании COMPANION (Comparison of Medical

Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure – Сравнение медикаментозной терапии, стимуляции и дефибрилляции при СН) оценивали влияние СРТ-Р (устройство, имеющее электрод в правом предсердии, без эффектов дефибрилляции) на количество госпитализаций вследствие СН и уровень общей смертности [11]. В данных группах пациентов СРТ уменьшала клинические проявления и снижала уровень общей смертности на 22% [относительный риск (ОР) 0,78, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,67–0,91] и госпитализаций по поводу СН на 35% (ОР 0,65, 95% ДИ 0,50–0,86) [12]. У пациентов с «амбулаторным» IV ФК ХСН, т. е. у не имеющих внеплановых госпитализаций по поводу обострений ХСН в течение последнего месяца, была продемонстрирована тенденция к снижению уровня смертности от всех причин и смертности вследствие ХСН. Также следует подчеркнуть, что у пациентов с III–IV ФК, имеющих длительность комплекса $QRS \geq 150$ мс и морфологию QRS по типу блокады левой ножки пучка Гиса, эффект от СРТ был достоверно выше.

Показания к СРТ у пациентов с II–IV «амбулаторным» ФК ХСН, имеющих ФВ левого желудочка $\leq 35\%$ и синусовый ритм на фоне адекватной медикаментозной терапии [34].

1. Блокада левой ножки пучка Гиса, $QRS > 150$ мс. Класс рекомендаций I, уровень доказательности А.

2. Блокада левой ножки пучка Гиса, $QRS = 130–150$ мс. Класс рекомендаций I, уровень доказательности В.

3. $QRS > 150$ мс, без блокады левой ножки пучка Гиса. Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В.

4. $QRS = 130–150$ мс, без блокады левой ножки пучка Гиса. Класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В.

5. Не рекомендована СРТ у пациентов с ХСН и $QRS < 130$ мс. Класс рекомендаций III, уровень доказательности В.

Пациенты с фибрилляцией предсердий

Существует два пути выбора тактики ведения пациентов с фибрилляцией предсердий. В первом случае у паци-

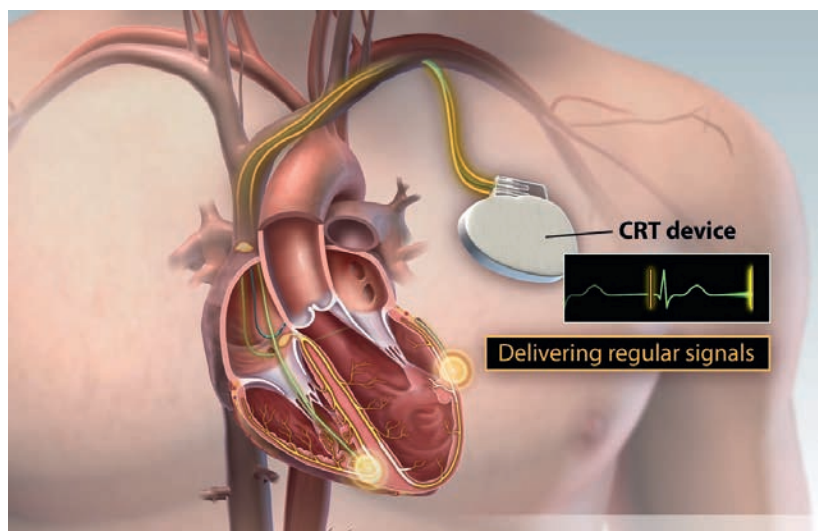


Рис. 6. Схема ресинхронизирующей терапии

ента есть фибрилляция предсердий и ХСН среднетяжелого течения с гемодинамическими показаниями к СРТ. Во втором – пациент с тахисистолической формой фибрилляции предсердий и ХСН или дисфункцией ЛЖ, которому показан жесткий контроль ЧСС посредством абляции атриовентрикулярного узла. При определении показаний к СРТ пациенту с тахисистолической формой фибрилляции предсердий необходимо помнить, что кардиомиопатия в этом случае может быть вызвана длительно существующим нарушением ритма (т. е. тахизависима) и возможна ее коррекция посредством выбора тактики «контроль ЧСС» [13].

Достаточно активно обсуждается необходимость выполнения абляции атриовентрикулярного узла при постоянной форме фибрилляции предсердий. В исследовании ARAF (Ablation and Pace in Atrial Fibrillation – Абляция и стимуляция при фибрилляции предсердий) [14] показания к СРТ были первично показанием к абляции атриовентрикулярного узла. В подгруппах пациентов с низкой ФВ, ХСН ФК \geq III и комплексом QRS \geq 130 мс применение СРТ достоверно снижало достижение первичной конечной точки, включая смерть от ХСН, количество госпитализаций или усугубление клинических проявлений СН, была также достигнута инверсия ремоделирования левого желудочка.

Данные крупных регистров свидетельствуют, что высокий процент (\geq 99%) именно бивентрикулярной стимуляции служит предпосылкой успешности СРТ, а фибрилляция предсердий – самая частая причина потери бивентрикулярной стимуляции [15]. С другой стороны, ряд исследований показал сходную эффективность на синусовом ритме и при фибрилляции предсердий с помощью оптимизации медикаментозной терапии и программирования СРТ для обеспечения высокого процента желудочковой стимуляции, а радиочастотная абляция атриовентрикулярного узла рекомендована только тем пациентам, у которых не удавалось добиться контроля ЧСС [16].

Показания к СРТ у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий

1. Пациенты с фибрилляцией предсердий, широким QRS и снижением ФВ левого желудочка [34].

СРТ следует обсуждать у пациентов с **постоянной фибрилляцией предсердий**, собственным QRS \geq 130 мс и ФВ левого желудочка \leq 35%, остающихся в III или амбулаторном IV ФК, несмотря на адекватную медикаментозную терапию, предполагая, что процент бивентрикулярной стимуляции будет близок к 100% и имплантация СРТ может способствовать стабилизации или восстановлению синусового ритма. Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В.

В случае недостаточного процента бивентрикулярной стимуляции должна быть выполнена радиочастотная абляция атриовентрикулярного узла. Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В.

2. Пациенты с неконтролируемой ЧСС – кандидаты на радиочастотную абляцию атриовентрикулярного узла. СРТ следует обсуждать для контроля ЧСС. Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В.

Показания для улучшения кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с традиционными показаниями к электростимуляции и СН [34]

1. СРТ, а не электрокардиостимуляция ПЖ, рекомендована пациентам с СН-нФВ независимо от функционального класса СН (NYHA), имеющим показания к желудочковой электрокардиостимуляции и высокую степень АВ-блокады с целью снижения смертности. Это касается и пациентов с ФП. Класс рекомендаций I, уровень доказательности А.

2. СРТ следует рассмотреть у пациентов с СН-нФВ, которые имеют обычный электрокардиостимулятор или ИКД и у которых, несмотря на ОМТ, нарастают явления СН, а также имеется высокая частота ПЖ-стимуляции. Это не относится к пациентам со стабильным течением СН. Класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В.

Показания к СРТ-Д (СРТ с функцией дефибриллятора)

1. Если планируется ИКД, СРТ рекомендуется по показаниям. Класс рекомендаций I, уровень доказательности А.

2. Если планируется СРТ, следует рассмотреть СРТ-Д у пациентов с клиническими состояниями, приведенными в табл. 3. Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В.

Таблица 3. Клиническое руководство к выбору сердечной ресинхронизирующей терапии в случае первичной профилактики

Факторы, определяющие показания к СРТ-Р	Факторы, определяющие показания к СРТ-Д
Прогрессирующая тяжелая СН	Ожидаемая продолжительность жизни \geq 1 года
Тяжелая почечная недостаточность или гемодиализ	Стабильная ХСН II ФК
Тяжелая сопутствующая патология	ИБС (низкий или средний риск по MADIT)*
Невозможность длительной компенсации ХСН, ее нестабильное течение	Отсутствие сопутствующей патологии
Кахексия	–

Примечание. *В исследовании MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Мультицентровое исследование имплантации автоматического дефибриллятора) была показана значимость 5 факторов риска у пациентов с ИБС: ФК ХСН более II, возраст старше 70 лет, уровень натрийуретического пептида N-концевого про-В-типа выше 26 мг/дл, QRS \geq 120 мс и фибрилляция предсердий. Каждый фактор составляет 1 балл. Пациенты с низким (0 баллов) и средним (1–2 балла) риском по сумме баллов продемонстрировали более высокую выживаемость за 8-летний период после имплантации ИКД по сравнению с пациентами без ИКД ($p=0,004$). В то же время среди пациентов высокого риска (3 фактора и более) не было достоверной разницы между пациентами с ИКД и без него за 8-летний период (ОР 1.9) [17].

Тактика ведения пациента с СРТ представлена на рис. 7 и складывается из определения показаний к ресинхрони-

зирующей терапии. При ИБС необходимо помнить о визуализирующих методах обследования и выявлении жизнеспособного миокарда в области передней и боковой стенок левого желудочка для получения эффективной стимуляции при СРТ. При необходимости для контроля ЧСС и получения адекватной стимуляции вторым этапом выполняется радиочастотная абляция атриовентрикулярного узла. В дальнейшем данный контингент пациентов должен находиться под наблюдением врача-специалиста по СН для перепрограммирования стимулятора, коррекции медикаментозной терапии и выявления показаний к трансплантации сердца (рис. 7) [35].

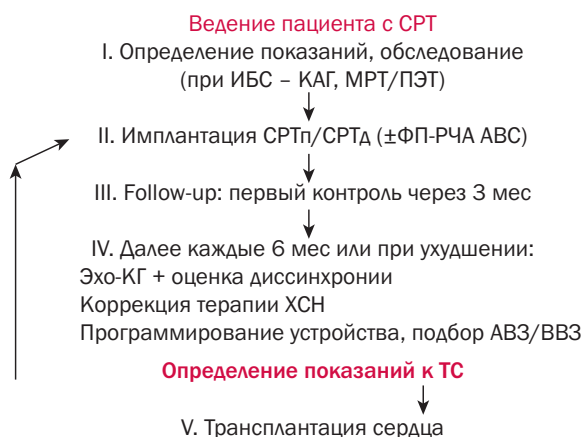


Рис. 7. Тактика ведения больного, получающего сердечную ресинхронизирующую терапию: КАГ – коронароангиография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ФП – фибрилляция предсердий; РЧА – радиочастотная абляция; АВС – атриовентрикулярное соединение; АВЗ – атриовентрикулярная задержка; ВВЗ – внутрижелудочковая задержка; ТС – трансплантация сердца

ИМПЛАНТАЦИЯ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЯТОРА

Приблизительно половина смертей у больных с СН, особенно с умеренными симптомами, случается внезапно и неожиданно, и большинство из них опосредовано желудочковыми нарушениями ритма (в то время как другие могут быть связаны с брадикардией, асистолией, тромбоэмболией легочной артерии, острым коронарным синдромом и др.). Поэтому предупреждение внезапной смерти – важная цель у больных с ХСН. ИКД играет важную роль в снижении риска смерти от желудочковых нарушений ритма в связи с тем, что эффективность антиаритмических препаратов вызывает сомнения в большинстве исследованных групп [18].

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

ИКД снижает смертность у больных, переживших остановку сердца, и у пациентов с устойчивыми симптомами желудочковыми аритмиями. Следовательно, с целью увеличения выживаемости ИКД рекомендуется у подобных больных при хорошем функциональном ста-

туса и при предполагаемой продолжительности жизни >1 года, независимо от ФВ левого желудочка [18, 34].

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

В исследование SCD-HeFT (The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial – Исследование внезапной сердечной смерти при сердечных болезнях) был включен 2521 пациент с неишемической дилатацией полостей сердца или ишемической СН II–III ФК **без анамнеза симптомных желудочковых аритмий**, с ФВ<35%. Данные пациенты были рандомизированы к плацебо, амиодарону или ИКД в дополнение к общепринятой терапии, включающей иАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II (98%) и β-адреноблокаторы (69%); применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов не освещалось [19]. Использование ИКД приводило к снижению относительного риска смерти на 23% ($p=0,007$) при средней продолжительности наблюдения 45,5 мес. Использование ИКД давало дополнительные преимущества по сравнению с обычным лечением, включающим иАПФ и β-адреноблокаторы. Амиодарон не снижал общую смертность.

Дополнительные основания к использованию ИКД были получены из исследования MADIT-II (Automatic Defibrillator Implantation Trial II) [17], в котором пациенты с ФВ <30%, перенесшие инфаркт миокарда (59% которых имели II или III ФК по NYHA), были распределены или на стандартное лечение, или на стандартное лечение в комбинации с ИКД. Использование ИКД приводило к снижению относительного риска смерти на 31%. Два других исследования не продемонстрировали преимуществ у пациентов с ранней ИКД (<40 дней) после инфаркта миокарда [20, 21]. Вот почему использование ИКД у пациентов с ИБС получило наивысший уровень доказательности – А, но только при условии давности острого инфаркта миокарда ≥40 дней.

Существует меньше доказательств, полученных в исследовании DEFINITE (Defibrillators in Non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation – Оценка лечения имплантацией дефибриллятора при неишемической кардиомиопатии) у 458 пациентов с неишемической СН, показавшем недостоверную тенденцию к снижению смертности; отсюда уровень доказательности В [22].

ИКД может быть рассмотрена только после достаточного периода оптимальной медикаментозной терапии (как минимум 3 мес) и только если ФВ остается неизменно низкой. В самом крупном исследовании GISSI-P (более 11 тыс. больных, перенесших острый инфаркт миокарда) назначение 1 г/сут ω-3-полиненасыщенных жирных кислот достоверно снижало риск общей смерти на 41%, причем этот эффект развивался быстро (в течение 90 дней лечения) и был связан с антифибрилляторным эффектом и снижением риска аритмической смерти на 45% [23]. В 2008 г. в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании GISSI – HF Омакор в дозе 1 г/сут применялся у больных с ХСН на фоне оптимальной

терапии. В результате было достигнуто достоверное снижение риска общей смерти больных с ХСН на 9%, $p=0,041$ (среди закончивших исследование – на 14%) и количества госпитализаций на 8% (в основном связанных с желудочковыми нарушениями ритма) при длительной (>18 мес) терапии. При этом количество побочных эффектов в группе лечения Омакором не отличалось от плацебо [24]. Ретроспективный анализ продемонстрировал снижение частоты срабатывания ИКД у пациентов, находившихся на лечении ω -3-полиненасыщенными жирными кислотами, и снижение смертности и госпитализаций в связи с нарушениями ритма сердца [25]. В дополнительном анализе было продемонстрировано повышение ФВ ЛЖ на 1,6% при терапии 1 г/сутки ω -3-полиненасыщенными жирными кислотами [26]. Таким образом, назначение ω -3-полиненасыщенных жирных кислот в дозе 1 г/сут должно быть рассмотрено у больных с ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ <35% для снижения риска внезапной смерти и повторных госпитализаций в дополнение к основным средствам лечения ХСН.

Имплантация ИКД не показана пациентам с ХСН IV ФК с тяжелыми лекарственно-резистентными симптомами, которые не служат кандидатами для СРТ, имплантации искусственных желудочков сердца или ТС (поскольку у данных пациентов очень ограниченная ожидаемая продолжительность жизни и, вероятнее всего, они умрут из-за насосной недостаточности).

Пациенты должны быть проинформированы как о пользе ИКД, так и о возможных осложнениях, связанных с их использованием (в основном ненужных шок).

При прогрессировании СН до терминальной стадии, если не планируется ТС, после обсуждения с пациентом, его родственниками и страховой компанией может рассматриваться деактивация ИКД.

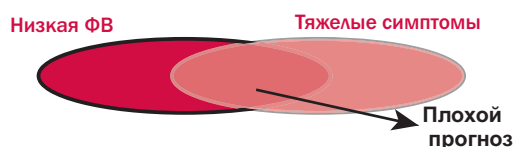
Рекомендации по использованию ИКД у пациентов с СН [34]

- **Вторичная профилактика.** ИКД рекомендована пациентам с желудочковыми аритмиями (приводящими к гемодинамической нестабильности), с предполагаемой продолжительностью жизни >1 года и хорошим функциональным статусом для снижения риска внезапной сердечной смерти. Класс рекомендаций I, уровень доказательности A.
- **Первичная профилактика.** ИКД рекомендована пациентам с симптомной СН (II–III ФК по NYHA) и ФВ $\leq 35\%$, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию (>3 мес), с предполагаемой продолжительностью жизни >1 года и хорошим функциональным статусом для снижения риска внезапной сердечной смерти.
 - Ишемическая этиология с давностью острого инфаркта миокарда ≥ 40 дней. Класс рекомендаций I, уровень доказательности A.
 - Неишемическая этиология. Класс рекомендаций I, уровень доказательности B.

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА

Желудочковые нарушения ритма часто встречаются у больных с ХСН, особенно при дилатации левого желудочка и снижении ФВ. Амбулаторная регистрация ЭКГ верифицирует желудочковые экстрасистолы фактически у всех больных с ХСН, также часто встречаются эпизоды бессимптомной неустойчивой желудочковой тахикардии [27]. Исследования показали, что «сложные» желудочковые нарушения ритма (частые желудочковые экстрасистолы и неустойчивая желудочковая тахикардия) ассоциированы с неблагоприятными исходами у таких больных. Роль катетерной абляции при желудочковых нарушениях ритма у пациентов с ХСН остается неопределенной.

ТЕРМИНАЛЬНАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



Критерии (оценивают у больных, получающих более 3 мес максимально переносимые дозы иАПФ и β -АБ, диуретики и АМКР):

1. ФВ ЛЖ в покое <30%
2. III–IV ФК ХСН или $\max VO_2 < 12$ мл/кг/мин

Рис. 8. Критерии терминальной хронической сердечной недостаточности

Для определенной группы пациентов с терминальной ХСН ТС остается «золотым стандартом» лечения с хорошими отдаленными результатами выживаемости. Однако из-за возрастающего числа больных с терминальной ХСН, ограничений по донорским органам, технологических возможностей механическая поддержка кровообращения с поддерживающими устройствами для левого желудочка или бивентрикулярные поддерживающие устройства все чаще используются в качестве альтернативы в некоторых случаях терминальной СН (рис. 8).

МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ – ИСКУССТВЕННЫЙ ЛЕВЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК

Механическая поддержка кровообращения (МПК) – общий термин, описывающий технологии, используемые для краткосрочной и долгосрочной помощи больным с тяжелыми формами ХСН и острой СН. Наибольший опыт применения МПК известен в качестве «моста» к трансплантации, однако в последнее время МПК используется и как самостоятельный метод лечения.

Группы пациентов, рассматриваемых для имплантации устройств МПК

Пациенты с тяжелыми клиническими проявлениями ХСН, сохраняющейся более 2 мес, несмотря на оптималь-

ную медикаментозную терапию + более чем один фактор из следующих:

- ФВ левого желудочка <25% и, если измерялось, пиковое потребление кислорода <12 мл/кг в минуту;
- ≥3 госпитализаций по поводу ХСН в предыдущие 12 мес без очевидных предрасполагающих (обратимых) причин;
- зависимость от внутривенной инотропной терапии;
- прогрессирующая недостаточность органов-мишеней (ухудшение почечной и/или печеночной функции) вследствие снижения кровообращения и неадекватного давления наполнения желудочков (давление заклинивания в легочных капиллярах ≥20 мм рт. ст., САД ≤80–90 мм рт.ст. или сердечный индекс ≤2 л/мин/м²);
- снижение функции правого желудочка.

Изначально МПК использовали как временный метод лечения в качестве «моста к трансплантации». В настоящее время она стала применяться у пациентов, имеющих противопоказания к ТС, и для длительного лечения – так называемая целевая терапия. Механические устройства поддержки кровообращения в будущем могут стать серьезной альтернативой трансплантации, так как 2–3-летняя выживаемость в правильно отобранных для механических устройств группах пациентов намного лучше, чем в группах больных, получающих только медикаментозную терапию [28, 29]. У пациентов с этими устройствами после ТС сходный уровень выживаемости по сравнению с теми, у кого не применяли данный метод поддержки кровообращения. Однако, несмотря на технологический прогресс, кровотечения, тромбозы (могут обуславливать инсульт), инфекции и поломка остаются серьезными проблемами. Эти вопросы, а также высокая стоимость данных устройств и самой процедуры имплантации ограничивают их широкое применение. Данные устройства должны имплантироваться только в высококвалифицированных медицинских центрах, специализирующихся на лечении ХСН, в идеале данные центры должны проводить и ТС.

У некоторых пациентов при использовании МПК наблюдается обратное ремоделирование миокарда и повышение функции ЛЖ, что служит показанием к эксплантации этих устройств, применение которых в этом случае можно рассматривать как «мост к выздоровлению». Такой исход может быть у больных с неишемической КМП, например при миокардите [30]. Другая концепция использования МПК – возможность уменьшить дисфункцию периферических органов (так называемый «мост к выбору»), которая может дать право на ТС тем пациентам, у которых были обратимые противопоказания к данному методу лечения.

Обычно пациенты с терминальной ХСН, рассматриваемые для применения МПК, находятся на постоянной инотропной поддержке [31]. Оценка функции правого желудочка принципиальна, так как послеоперационная правожелудочковая недостаточность значительно повышает периоперационную смертность и снижает выживаемость до и после ТС. Поэтому имплантация бивентрикулярного устройства должна быть приоритетна у пациентов

с ХСН по двум кругам кровообращения или у пациентов с высоким риском развития правожелудочковой недостаточности после имплантации искусственного ЛЖ. Предотвращение развития правожелудочковой недостаточности очень важно. Действительно, своевременная имплантация желудочкового устройства поддержки кровообращения у тяжелых пациентов (например, при ФВ <25%, пиковом потреблении кислорода <12 мл/кг в минуту, прерывистой инотропной поддержке) до момента развития правожелудочковой или полиорганной недостаточности приводит к лучшим результатам хирургического лечения.

Рекомендации по хирургической имплантации устройства МПК левого желудочка у пациентов с систолической СН

Искусственный левый желудочек или бивентрикулярное поддерживающее устройство рекомендовано для определенных групп пациентов с терминальной стадией СН, сохраняющейся несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, а также у кандидатов на ТС с целью уменьшения симптомов и снижения частоты госпитализаций из-за декомпенсаций СН и снижения риска преждевременной смерти в период ожидания трансплантации. Класс рекомендаций I, уровень доказательности B.

Искусственный левый желудочек может быть рекомендован в особо тщательно отобранных группах пациентов с терминальной стадией СН, несмотря на оптимальную медикаментозную и механическую терапию, и у тех, кто не подходит для ТС, а ожидаемая продолжительность жизни >1 года с хорошим функциональным статусом, с целью уменьшения симптомов, снижения частоты госпитализаций по поводу СН и риска преждевременной смерти. Класс рекомендаций II, уровень доказательности B.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА

Пересадка сердца служит общепринятым методом лечения терминальной ХСН (рис. 9) [32, 33]. Хотя контролируемые исследования никогда не проводились, существует мнение, что ТС при условии соблюдения критериев отбора больных значительно увеличивает выживаемость пациентов, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни и дает возможность быстрее вернуться к работе по сравнению с традиционным лечением.

Помимо нехватки донорских сердец, основными проблемами при ТС служат последствия ограниченной эффективности метода и осложнения от иммуносупрессивной терапии в отдаленном периоде (к примеру, антиген-антитело-опосредованное отторжение трансплантата, инфекционные осложнения, гипертензия, почечная недостаточность, малигнизация и васкулопатия коронарных артерий).

Клинические группы для включения в лист ожидания трансплантации сердца

- ХСН III–IV ФК, сохраняющаяся несмотря на оптимальную терапию, при $\max V\dot{O}_2 < 14$ мл/кг в минуту (на терапии β-адреноблокаторами <12 мл/кг в минуту).

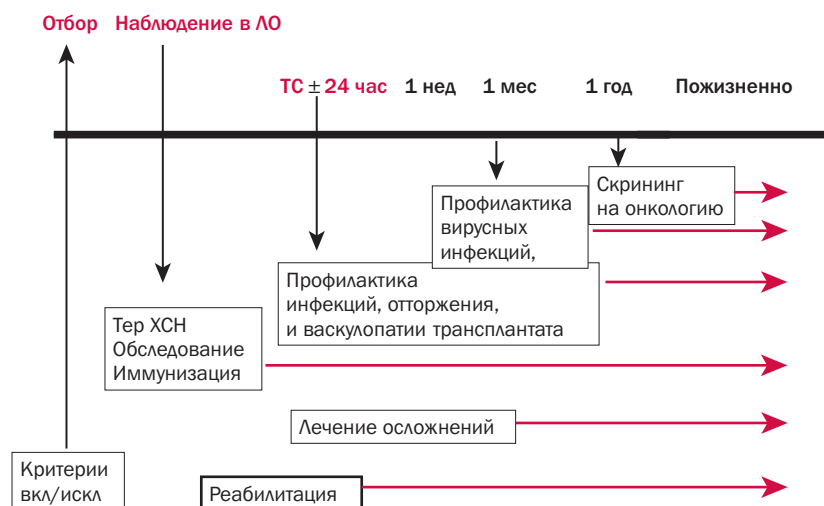


Рис. 9. Этапы ведения больного в рамках подготовки к трансплантации сердца и в посттрансплантационном периоде

- Стенокардия или значимая безболевая ишемия, несмотря на адекватную терапию, при невозможности АКШ или ангиопластики.
- Кардиогенный шок, требующий длительной инотропной или циркуляторной поддержки (внутриаортальная баллонная контрпульсация и другие устройства).
- При пороках сердца: невозможность выполнения реконструктивных вмешательств.
- Злокачественные желудочковые нарушения ритма, рефрактерные ко всем другим возможным медикаментозным и электрофизиологическим воздействиям.

Клинические критерии не включения в лист ожидания (относительные)

- Низкая приверженность к терапии.
- Возраст более 65 лет (в странах ЕЭС и США этот показатель выше).
- Давление в легочной артерии >70 мм по данным эхокардиографии.
- Высокое и необратимое легочное сосудистое сопротивление: >4–5 ЕД Вуда или транспульмональный градиент >15 мм рт.ст. (возможна коррекция этого показателя на фоне инотропной терапии или при применении устройств МПК).
- Сахарный диабет с поражением органов (невропатия, нефропатия, ретинопатия).
- Системная красная волчанка, артрит, амилоидоз, неврологические и другие тяжелые системные заболевания.
- Острые и хронические инфекции, туберкулез легких.
- Скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин, креатинин более 220 ммоль/л, трехкратное повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови, билирубин более 2,5 мг/дл, международное нор-

мализованное отношение (МНО) более 1,5 при отсутствии варфарина (проявления полиорганной недостаточности могут быть временными и иногда поддаются медикаментозной коррекции).

- Хроническая обструктивная болезнь легких средней и тяжелой степени при объеме форсированного выдоха за 1-ю секунду <40% должного.
- Заболевания периферических сосудов, не подлежащие хирургическому лечению, аневризма аорты >6 см.
- Геморрагические диатезы, гепарин-индуцированная тромбоцитопения в течение 100 дней до предполагаемой ТС.
- Ожирение, индекс массы тела >35.
- Наркотическая, алкогольная, никотиновая зависимость, сохраняющаяся последние 6 мес.
- Психические заболевания, психосоциальная нестабильность.
- Онкологические заболевания с ремиссией менее 5 лет.

В заключение приводим схему динамического наблюдения пациентов с СН с низкой ФВ (рис. 10), позволяющую кардиологу своевременно выявлять показания к высокотехнологичным методам лечения ХСН.

Динамическое наблюдение пациентов с ФВ <35% (стандарт НИО СН ФМИЦ им. В.А. Алмазова), ФК III–IV

- осмотр 1 раз в 6 мес с оценкой показаний для ТС и СРТ;
- ЭКГ 1 раз в 6 мес;
- суточное мониторирование ЭКГ 1 раз в 6–12 мес;
- ЭхоКГ с тканевой доплерографией при картине ПБАНПГ 1 раз в 12 мес;
- КРТ 1 раз в 6–12 мес;
- своевременная коррекция медикаментозной терапии ХСН, санация полости рта и вакцинация.

Рис. 10. Алгоритм обследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург:

Ситникова Мария Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом хронической сердечной недостаточности

Федотов Петр Алексеевич – кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией высокотехнологических методов лечения сердечной недостаточности

E-mail: drheart@mail.ru

Проколопа Лариса Васильевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хронической сердечной недостаточности

ЛИТЕРАТУРА

- Cleland J.G., Freemantle N., Erdmann E. et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial // *Eur. J. Heart Fail.* 2012. Vol. 14. P. 628–634.
- Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H. et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 88. P. 2101–2113.
- Chin M.H., Goldman L. Factors contributing to the hospitalization of patients with congestive heart failure // *Am. J. Public Health.* 1997. Vol. 87. P. 643–648.
- Velazquez E.J., Lee K.L., Deja M.A. et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. P. 1607–1616.
- Jones R.H., Velazquez E.J., Michler R.E. et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 1705–1717.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. P. 1787–1847.
- Smith C.R., Leon M.B., Mack M.J. et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. P. 2187–2198.
- Lancellotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A. et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease) // *Eur. J. Echocardiogr.* 2010. Vol. 11. P. 223–244.
- Feldman T., Kar S., Rinaldi M. et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54. P. 686–694.
- Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 46. P. 1845–1853.
- Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 1539–1549.
- Al-Majed N.S., McAlister F.A., Bakal J.A., Ezekowitz J.A. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure // *Ann. Intern. Med.* 2011. Vol. 154. P. 401–412.
- Blanc J.J., De Roy L., Mansourati J. et al. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms // *Europace.* 2004. Vol. 6. P. 371–379.
- Brignole M., Botto G., Mont L. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial // *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32. P. 2420–2429.
- Koplan B.A., Kaplan A.J., Weiner S. et al. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53. P. 355–360.
- Tolosana J.M., Hernandez Madrid A., Brugada J. et al. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study) // *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 102. P. 444–449.
- Naehle C.P., Zeijlemaker V., Thomas D. et al. Evaluation of cumulative effects of MR imaging on pacemakersystems at 1.5 Tesla // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2009. Vol. 32. P. 1526–1535.
- Oseroff O., Retyk E., Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) // *Curr. Opin. Cardiol.* 2004. Vol. 19. P. 26–30.
- Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 225–237.
- Fain E., Gent M., Connolly S.J. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. P. 2481–2488.
- Steinbeck G., Andresen D., Seidl K. et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 1427–1436.
- Kadish A., Dyer A., Daubert J.P. et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 2151–2158.
- Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) – Prevenzione // *Circulation.* 2002. Vol. 105, N 16. P. 1897–1903.

24. Nodari S., Triggiani M., Campia U. et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57, N 7. P. 870–879.
25. Finzi A.A., Latini R., Barlera S. et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure and implantable cardioverter-defibrillators: A substudy of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca (GISSI-HF) trial // *Am. Heart J.* 2011. Vol. 161, N 2. P. 338–343.
26. Ghio S., Scelsi L., Latini R. et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial // *Eur. J. Heart Fail.* 2010. Vol. 12, N 12. P. 1345–1353.
27. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Eur. Heart. J.* 2006. Vol. 27. P. 2099–2140.
28. Rose E.A., Gelijns A.C., Moskowitz A.J. et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 1435–1443.
29. Slaughter M.S., Rogers J.G., Milano C.A. et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 2241–2251.
30. Birks E.J., Tansley P.D., Hardy J. et al. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 1873–1884.
31. Khazanie P., Rogers J.G. Patient selection for left ventricular assist devices // *Congest. Heart Fail.* 2011. Vol. 17. P. 227–234.
32. Banner N.R., Bonser R.S., Clark A.L. et al. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation // *Heart.* 2011. Vol. 97. P. 1520–1527.
33. Mehra M.R., Kobashigawa J., Starling R. et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates–2006 // *J. Heart Lung Transplant.* 2006. Vol. 25. P. 1024–1042.
34. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, N 27. P. 2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
35. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Лопатин Ю.А. и др. Кардиология : национальное руководство / под ред. Е.В. Шлякто. М. : ГЭОТАР, 2014. Гл. 29. Сердечная недостаточность. С. 628–653.
36. Краткая версия клинических рекомендаций РКО и ОССН «Хроническая сердечная недостаточность» (пересмотр 2016 г.). Январь 2017. С. 92.

Уважаемые читатели!

Предлагаем вам клинические задачи для самоконтроля. Ответы будут опубликованы в № 3, 2017 журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение»

Клинические задачи к образовательному модулю «Высокотехнологичные методы лечения хронической сердечной недостаточности»

Задача 1

Пациентка, 63 года, с ишемической болезнью сердца (ИБС), атеросклеротическим кардиосклерозом с исходом в дилатацию камер сердца. По данным эхокардиографии: функция выброса (ФВ) левого желудочка 40%, конечный диастолический объем/конечный систолический объем – 156/100 мл, левое предсердие 42 мм. Несмотря на антиаритмическую терапию (амиодарон 200 мг + бисопролол 10 мг), у пациентки пароксизмальная форма фибрилляции предсердий с гемодинамически значимыми пароксизмами (гипотензия, головокружение). По данным коронароангиографии: гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий нет.

Какова правильная тактика ведения?

- А. Установка имплантируемого кардиовертера-дефибрилятора (ИКД).
- Б. Радиочастотная абляция устьев легочных вен.
- В. Коррекция антиаритмической терапии в виде добавления соталола.

Задача 2

Пациент, 50 лет, в течение 5 лет – стенокардия напряжения III функциональный класс (ФК). В течение последних 3 лет отмечались клинические проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) на уровне III ФК. Из сопутствующей патологии – бронхиальная астма. По данным эхокардиографии: ФВ 13%, конечный диастолический объем/конечный систолический объем 205/180 мл, QRS=140 мс. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. На холтеровском мониторинге электрокардиограммы (ЭКГ): пароксизмы желудочковой тахикардии, субъективно проявляющиеся синкопальными состояниями.

Какова правильная тактика ведения?

- А. Кардиореспираторный тест.
- Б. Эхокардиография и тканевая доплерография миокарда с решением вопроса о ресинхронизирующей терапии.
- В. Имплантация ИКД с предварительной коронарографией и реваскуляризацией миокарда при необходимости.
- Г. Трансплантация сердца (ТС).

Задача 3

Пациент, 35 лет, наследственность неотягощена. 2 мес назад у него была правосторонняя нижнедолевая пневмония, леченная антибактериальной терапией. Спустя 2 нед – постепенное нарастание одышки при физической нагрузке, клинические проявления ХСН IV ФК. Лабораторно – повышение уровня тропонина. Рентгенография органов грудной клетки: жидкость в плевральных полостях. По данным эхокардиографии: ФВ левого желудочка – 31%, трикуспидальная недостаточность II степени, легочная гипертензия II степени, расхождение листков перикарда до 10 мм за задней стенкой левого желудочка. По результатам холтеровского мониторинга ЭКГ: ишемических изменений нет, регистрируются пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии.

Какова правильная тактика ведения?

- А. Выполнение коронарографии экстренно.
- Б. Выполнение эндомикардиальной биопсии.
- В. ТС.
- Г. Имплантация ИКД.

Задача 4

Пациент, 50 лет, с 45 лет – ИБС. Клинические проявления стенокардии IV ФК. ФВ левого желудочка 16%. Выраженная межжелудочковая диссинхрония. По коронарографии выявлено трехсосудистое поражение. Консультирован кардиохирургами – в аортокоронарном шунтировании (АКШ) и паллиативном стентировании коронарных артерий отказано. По данным МРТ миокарда: 15 сегментов нежизнеспособного миокарда, в том числе нижняя и боковая стенки левого желудочка.

Какова правильная тактика ведения?

- А. ТС.
- Б. Ресинхронизирующая терапия.
- В. ИКД.

Задача 5

Пациент, 18 лет. Наследственность отягощена внезапной сердечной смертью: мать умерла в 23 года, брат в 16 лет. Жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке, появившуюся резко ночью 1 мес назад. С этого времени спит сидя. Объективно: АД 70/40 мм рт.ст., частота дыхательных движений (ЧДД) 24 в минуту. В легких ослаблено дыхание в нижнем отделе справа. ЧСС 120 в минуту, ритм синусовый. По данным эхокардиографии: ФВ 14%, конечный диастолический объем/конечный систолический объем 350/320 мл, давление в легочной артерии 30 мм рт.ст. Получает микроструйно фуросемид, добутамин 4 мкг/кг в час, антикоагулянты, эплеренон, метопролола сукцинат 6,25 мг 2 раза в сутки, ивабрадин 5 мг 2 раза в сутки. Попытка отмены инотропной поддержки безуспешна; есть показания к наращиванию дозы добутамина.

Каков вероятный генез заболевания?

- А. Дилатационная кардиомиопатия.
- Б. Миокардит.
- В. Аритмогенная кардиомиопатия.

Какова правильная тактика ведения?

- Г. Ресинхронизирующая терапия.
- Д. Имплантация искусственного левого желудочка как «мост» к ТС.
- Е. Реваскуляризация миокарда.

Задача 6

Пациентка, 56 лет, с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом с исходом в дилатацию камер сердца. 6 мес назад выполнено стентирование правой коронарной артерии, реваскуляризация полная. Жалобы на одышку при ходьбе по коридору. В покое одышки нет. Удушье в ночное время отрицает. Получает полноразмерную терапию ХСН. В анамнезе – пароксизмы желудочковой тахикардии. На ЭКГ: ритм синусовый, атриовентрикулярная блокада II степени 2-го типа, $QRS=0,12$ с. По данным эхокардиографии: ФВ 30%, выраженная внутри- и межжелудочковая диссинхрония миокарда. По данным МРТ: миокард жизнеспособен в области верхушки, боковой стенки левого желудочка. Объективно: АД 90/60 мм рт.ст. ЧСС 64 в минуту. ЧДД 14 в минуту. В легких – жесткое дыхание, хрипов нет.

Какова правильная тактика ведения?

- А. Имплантация ИКД.
- Б. Имплантация постоянного электрокардиостимулятора в режиме VVI (Ventricle, Ventricle, Inhibition – стимулируется и воспринимается желудочек, режим блокирования).
- В. Ресинхронизирующая терапия с дефибриллятором.
- Г. Коррекция антиаритмической терапии в виде отмены β -адреноблокаторов.

Задача 7

Пациент, 32 лет, с постмиокардитическим кардиосклерозом с исходом в дилатацию полостей сердца с ХСН II ФК. На фоне полноразмерной терапии в течение 2 мес одышки, отеков нет. Признаков венозного застоя по рентгенограмме органов грудной клетки нет. По данным ультразвукового исследования: асцита нет. По данным эхокардиографии: динамика в увеличении ФВ с 26 до 40%, уменьшение конечного диастолического объема/конечного систолического объема с 200/154 до 163/103 мл. Терапия: бисопролол 10 мг, фуросемид 40 мг, эплеренон 50 мг, периндоприл 2,5 мг.

Какова правильная тактика ведения?

- А. Имплантация ИКД.
- Б. Продолжение медикаментозной терапии под динамическим наблюдением кардиологом – специалистом по сердечной недостаточности (СН).
- В. Постановка в активный лист ТС.

Задача 8

Пациент, 53 года. В течение 3 лет учащенное неритмичное сердцебиение, диагностирована постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолия. По данным эхокардиографии: ФВ 20%, левое предсердие 60 мм. Полная блокада левой ножки пучка Гиса – $QRS=140$ мс. По данным холтеровского мониторингирования ЭКГ: фибрилляция предсердий. ЧСС среднее днем 110 в минуту (минимальное 84 в минуту, максимальное 134 в минуту), ЧСС среднее ночью 105 в минуту (минимальное 81 в минуту, максимальное 114 в минуту). Единичные желудочковые полиморфные экстрасистолы 11 в сутки. Терапия: фуросемид 40 мг в 8.00 натошак и 20 мг в 14.00, спиронолактон 25 мг утром, варфарин 5 мг вечером после еды, бисопролол 20 мг утром, дигоксин 0,25 мг – 1 таблетка, кроме субботы и воскресенья, амиодарон 200 мг, кроме субботы и воскресенья. АД на этом фоне 90/60 мм рт.ст. (сидя, стоя).

Какова правильная тактика ведения?

- А. Попытка увеличения доз антиаритмических препаратов.
- Б. Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) с последующей радиочастотной абляцией атриовентрикулярного узла.
- В. Имплантация ИКД.
- Г. Радиочастотная абляция зон тахикардии.

Задача 9

Пациентка, 56 лет, с ИБС, ХСН II ФК, перенесла крупноочаговый инфаркт миокарда переднеперегородочной области 10 лет назад. В настоящее время стенокардия напряжения на уровне III ФК. По данным коронароангиографии: выявлено трехсосудистое поражение,

периферия сохранена. По данным эхокардиографии: ФВ 38%, мешотчатая аневризма левого желудочка, митральная недостаточность III степени. $QRS=0,10$ мс. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ: одиночная желудочковая экстрасистолия. Диссинхронии нет.

Каков объем оперативного вмешательства?

- А. АКШ + пластика аневризмы левого желудочка + коррекция митральной недостаточности.
- Б. ТС.
- В. ИКД.
- Г. СРТ.

Задача 10

Пациент, 70 лет, с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом, ХСН IV ФК. Из сопутствующей патологии – сахарный диабет 2-го типа. Получает полноразмерную терапию СН. ФВ левого желудочка 14%. При холтеровском мониторировании ЭКГ: пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии. АД 80/60 мм рт.ст. Уровень натрия 130 ммоль/л, креатинин 190 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 30 мл/мин на 1 м^2 , альбумин 33 г/л, АСТ 110 МЕ/л, АЛТ 140 МЕ/л. Сделано заключение о терминальной ХСН.

Является ли данный пациент кандидатом на имплантацию ИКД?

- А. Да, необходима имплантация ИКД по жизненным показаниям.
- Б. Нет, имплантация ИКД не рекомендована при терминальной ХСН.

Задача 11

Пациентка, 68 лет, с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом с исходом в дилатацию полостей сердца, гипертонической болезнью. 5 лет назад имплантирован двухкамерный постоянный электрокардиостимулятор в режиме DDD (Dual, Dual, Dual – стимулируются и воспринимаются обе камеры сердца, дуальный режим блокирования и запуска). На ЭКГ: картина полной блокады левой ножки пучка Гиса. На холтеровском мониторировании ЭКГ: постоянная форма фибрилляции предсердий с нарушением атриоventрикулярного проведения. В течение 2 лет прогрессирование ХСН до III ФК. ФВ левого желудочка 24%, конечный диастолический объем/конечный систолический объем 195/145 мм. По данным позитрон-эмиссионной томографии: миокард жизнеспособен в области передней и боковой стенки левого желудочка. По данным перепрограммирования постоянного электрокардиостимулятора: низкий заряд батареи, рекомендована замена электрокардиостимулятора.

Какова правильная тактика ведения?

- А. Замена постоянного электрокардиостимулятора на кардиовертер-дефибриллятор.
- Б. Замена батареи постоянного электрокардиостимулятора и продолжение стимуляции в режиме DDD.

- В. Замена на постоянный электрокардиостимулятор в режиме VVI.

Задача 12

Пациентка, 45 лет, с постмиокардитическим кардиосклерозом с исходом в дилатацию камер сердца с ХСН II ФК. В анамнезе синкопальные состояния. По данным эхокардиографии: ФВ левого желудочка 30%. Получает метапролола сукцинат 200 мг, торасемид 10 мг, варфарин с достижением целевого МНО, периндоприл 2,5 мг. По суточному мониторированию ЭКГ: фибрилляция предсердий с ЧСС 68 в минуту. Пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии с ЧСС 170 в минуту 10 раз в сутки.

Какова правильная тактика ведения?

- А. Добавление амиодарона.
- Б. Титрация β -адреноблокаторов.
- В. Имплантация ИКД.

Задача 13

Пациент, 70 лет, с критическим аортальным стенозом. По данным эхокардиографии: ФВ 25%. Из сопутствующей патологии: сахарный диабет с поражением органов-мишеней – диабетическая нефропатия, полинейропатия; тяжелая степень хронической обструктивной болезни легких.

Какой вид оперативного вмешательства показан в данном случае?

- А. Транскатетерная имплантация аортального клапана.
- Б. ТС.
- В. Искусственный левый желудочек.

Задача 14

Пациент, 60 лет. В 45 лет перенес инфаркт миокарда. В настоящее время клиническая картина ХСН на уровне III ФК. По данным суточного мониторирования ЭКГ: синусовый ритм, 2 пароксизма устойчивой желудочковой тахикардии до 40 с в дневное время, субъективно сопровождающиеся синкопальными состояниями. Внутри- и межжелудочковой диссинхронии нет. ФВ левого желудочка 25%. Объективно: АД 90/60 мм рт.ст. ЧСС 65 в минуту. Получает: торасемид 20 мг утром, 10 мг в 15:00, бисопролол 10 мг, лозартан 25 мг, спиронолактон 50 мг, амиодарон 200 мг, ацетилсалициловую кислоту 100 мг, аторвастатин 20 мг.

Тактика ведения:

- А. Добавление к терапии кораксана.
- Б. Титрация β -блокаторов.
- В. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора.
- Г. Добавление к терапии дигоксина.
- Д. Добавление к терапии ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот.
- Е. Имплантация ресинхронизирующей терапии.

Ответы на клинические задачи к образовательному модулю «Пробы с дозированной физической нагрузкой в кардиологии», опубликованные в № 1 2017

Задача 1

Б. У пациента наблюдается клиническая картина типичной стенокардии (наличие всех 3 признаков: локализация, провокация нагрузкой, прекращение в покое), что в сочетании с мужским полом и возрастом дает дотестовую вероятность 59%.

Б. Пациент способен выполнять физическую нагрузку, поэтому оптимальным вариантом для него будет нагрузочная проба с физической нагрузкой, а не с фармакологической (В). Из предложенных вариантов подходит только вариант Б – тредмил-тест под контролем электрокардиограммы (ЭКГ). Суточное мониторирование ЭКГ (А) не рекомендуется для диагностики ишемической болезни сердца (ИБС). Также не рекомендовано проведение коронарографии (Г) без документального подтверждения ишемии миокарда у пациентов со средней дотестовой вероятностью ИБС.

Задача 2

2.1. А. У пациентки имеет место клиническая картина неангинальной боли в грудной клетке (один признак из трех: локализация, провокация нагрузкой, прекращение в покое), что в сочетании с женским полом и возрастом дает дотестовую вероятность 8%.

2.2. Д. У пациентки низкая дотестовая вероятность ИБС. При функциональном обследовании пациентов с низкой дотестовой вероятностью ИБС высока вероятность получения ложноположительного результата.

Задача 3

3.1. Г. У пациента – клиническая картина типичной стенокардии (все 3 признака: локализация, провокация нагрузкой, прекращение в покое), что в сочетании с мужским полом и возрастом дает дотестовую вероятность 89%.

В. С учетом клинической картины и данных аускультации у пациента нельзя исключить тяжелый аортальный стеноз, являющийся противопоказанием для проведения нагрузочной пробы. Артериальное давление (АД) – 160/90 мм рт.ст. не является противопоказанием к нагрузочной пробе, как и пожилой возраст. Хотя тромбоз легочной артерии и расслаивающая аневризма аорты являются абсолютными противопоказаниями к проведению нагрузочной пробы, у данного пациента характерной клинической картины для этих состояний не наблюдалось.

Задача 4

В. У пациентки имеется клиническая картина типичной стенокардии (все 3 признака: локализация, провокация нагрузкой, прекращение в покое или при приеме

нитроглицерина), что в сочетании с женским полом и возрастом дает дотестовую вероятность в 68%.

В. Пациентка не способна адекватно выполнять физическую нагрузку (Б), поэтому оптимальным вариантом для нее будет нагрузочная проба с фармакологической нагрузкой. Суточное мониторирование ЭКГ (А) не рекомендуется для диагностики ИБС. Также не рекомендовано проведение коронарографии (Г) без документального подтверждения ишемии миокарда у пациентов со средней дотестовой вероятностью ИБС.

Задача 5

5.1 Г. Критерием положительной пробы является горизонтальная депрессия сегмента ST >1 мм.

5.2 В. Для определения риска необходимо рассчитать индекс Duke по формуле $\text{Время (5,3 мин)} - 5 \times (2 \text{ мм отклонение сегмента ST}) - 4 \times (2 \text{ индекс стенокардии}) = -12,7$ балла. Значения < -11 баллов свидетельствуют о высоком риске осложнений.

Задача 6

6.1 В. Во время пробы не зафиксировано значимой депрессии сегмента ST (Г). Также у пациента не было левого синдрома в грудной клетке, связанного с нагрузкой (Б). Для заключения об отрицательной пробе (А) необходимо было достигнуть хотя бы 85% от максимальной ЧСС.

6.2 В. При выполнении физической нагрузки пациентка не смогла достигнуть необходимой ЧСС. В такой ситуации оптимально выполнение фармакологической пробы с визуализацией.

Задача 7

7.1 Б. У пациента наблюдался дискомфорт за грудиной без существенной динамики на ЭКГ, что соответствует сомнительной пробе.

7.2 В. При сомнительном результате пробы под контролем ЭКГ рекомендовано выполнение пробы с визуализацией. Из предложенных вариантов подходит только ОФЭКТ с физической нагрузкой.

Задача 8

8.1 А. При нагрузке не отмечено динамики сегмента ST и болей в грудной клетке. Также пациент достиг ЧСС >85% от максимальной по возрасту, что позволяет заключить об отрицательной пробе.

В. Для определения типа реакции АД на нагрузку следует воспользоваться формулой 10 мм рт.ст. на 1 МЕТ. У пациента прирост составил 80 мм рт.ст. при нагрузке 12 МЕТ, что соответствует нормальному приросту АД на нагрузку.

Пост-релиз

3 марта в ГКБ № 15 им. О.М. Филатова состоялась III Городская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы неотложной хирургии сердца и аорты».

Организаторы конференции: Департамент здравоохранения г. Москвы, городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова, кафедра сердечно-сосудистой хирургии № 1 им. акад. Б.В. Петровского ИПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра госпитальной хирургии № 1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Конференция проводилась с целью выработки оптимальной тактики и изучения результатов лечения больных с патологией аорты и коронарных артерий. По окончании конференции уточнены показания для хирургического лечения острого коронарного синдрома, операциях при аневризме аорты, хирургии осложненных форм острого инфаркта миокарда, показания для операции при инфекционном эндокардите и фибрилляции предсердий.

Ключевые темы:

- Применение гибридной техники в сердечно-сосудистой хирургии.
- Лечение расслоения дуги аорты.
- Хирургическая помощь больным с острым коронарным синдромом.
- Хирургия осложненных форм острого инфаркта миокарда.
- Хирургия инфекционного эндокардита.
- Показания для операции при нарушениях ритма сердца.

Конференцию посетили 429 врачей кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов, терапевтов. В рамках научной программы конференции было сделано 25 докладов от ведущих экспертов в области сердечно-сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии из России, Беларуси, Израиля, Казахстана, США.

Выступили ведущие специалисты в области сердечно-сосудистой хирургии из России, Германии, Израиля, США. Вячеслав Бобовников из Научного центра здоровья при Техасском университете (Хьюстон, США) поделился опытом выбора тактики лечения при расслоении аорты типа А. Леонид Стерник из израильской больницы Шива рассказал, прогнозируется ли рецидив фибрилляции предсердий в среднесрочной перспективе после абляции.

Научную программу конференции сопровождала **выставка** производителей лекарственных препаратов и медицинских изделий, представляющих передовые технологии в данной области.

Сердечно-сосудистая хирургия – одна из наиболее прогрессивных областей современной медицины. Реализация ее достижений в рамках оказания неотложной помощи требует уникального сочетания максимальной концентрации медицинских ресурсов, высочайшего индивидуального хирургического мастерства, достижений современных технологий и предельно слаженной командной работы. Основными заболеваниями в фокусе неотложной кардиохирургии следует признать инфаркт миокарда, патологию аорты и инфекционное поражение клапанов сердца. При каждом из этих состояний своевременно и хорошо выполненная операция фактически спасает больному жизнь.

Особенностями течения острого коронарного синдрома считаются тромботическое происхождение и динамичный характер заболевания, предъявляющие особые требования к организации экстренной хирургической помощи

таким больным. Кардиохирурги традиционно имеют дело с наиболее тяжелой и прогностически неблагоприятной частью этих больных, имеющих механические осложнения инфаркта миокарда с острой сердечной недостаточностью и/или тяжелое, как правило проксимальное многососудистое поражение венечных артерий сердца. Следует стремиться к выполнению операции по поводу постинфарктного дефекта межжелудочной перегородки (ДМЖП) в сроки >3 нед от начала разрыва. Необходимо использовать внутриаортальную контрпульсацию на дооперационном этапе. В большинстве случаев операцию следует выполнять доступом через левый желудочек (ЛЖ) с использованием двойной заплаты или двух отдельных заплата для геометрической реконструкции левого желудочка (ГрЛЖ) и закрытия ДМЖП. При ДМЖП в ходе заднебазальной области им можно закрыть дефект доступом через заднюю стенку правый желудочек или правое предсердие. В большинстве случаев необходимо выполнять аннулопластику трехстворчатого клапана (при его недостаточности ?2+). Следует рассматривать возможность чрескожного закрытия дефекта с помощью окклюдера и гибридный подход (окклюдер + последующая операция). Необходимо искать новые хирургические возможности закрытия постинфарктного ДМЖП острым периоде им. При постинфарктных разрывах свободной стенки ЛЖ наилучшие результаты получены при использовании консервативной тактики с отсроченной операцией коррекции ложной аневризмы.

Особые сложности в случае экстренной операции создает агрессивное антитромботическое лечение, начинающееся у большинства больных еще до принятия решения о кардиохирургической операции. Крайне ограниченное использование открытых операций на сердце в первые дни инфаркта миокарда в нашей стране делает любой обмен опытом организации и реализации подобных операций крайне важным. Непосредственные и отдаленные

результаты операций коронарного шунтирования, выполненных в условиях искусственного кровообращения в замкнутом контуре, имеют преимущества в связи с техникой для уменьшения первичного объема заполнения системы искусственного кровообращения, вызывая меньшую гемодилюцию. К тому же снижается SIRS. Однако результаты, касающиеся таких маркеров выделительной функции почек, как креатинин и мочевины, не показали значительной разницы. Несмотря на крайне тяжелые проявления ишемической болезни сердца у больных с острым коронарным синдромом, своевременное выполнение операции коронарного шунтирования позволяет не только спасти жизнь пациента, но и улучшает их функциональное состояние и прогноз жизни. Коронарное шунтирование является высокоэффективным способом лечения определенной части больных с острым коронарным синдромом.

Вмешательства на миокарде (пластика межжелудочковой перегородки при ее разрыве) и на митральном клапане в острой стадии инфаркта миокарда могут быть выполнены только по жизненным показаниям, которые, как правило, возникают при инкурабельной острой сердечной недостаточности.

Квинтэссенцией неотложности и необходимости быстрых, но обдуманных командных действий являются случаи расслоения аорты, успешное оперативное лечение которых заслуженно считается надежным признаком состоявшегося кардиохирурга и критерием хорошо отлаженной кардиохирургической службы учреждения в целом. Нет сомнений в необходимости регулярного продуктивного обсуждения подходов к оперативному лечению таких больных, равно как и особенностей диагностики острых расслоений аорты и непростого периоперационного ведения. Своевременное хирургическое пособие при остром расслоении аорты I типа оказывает существенное влияние на послеоперационный прогноз. При неотложных операциях на аорте фактором риска является тяжесть состояния пациента на момент операции: наличие сердечной либо полиорганной недостаточности. Применение гибридных технологий в хирургии острого расслоения аорты I типа позволяет улучшить послеоперационные результаты.

Хирургическое лечение пациентов с проксимальным расслоением аорты считается одной из самых сложных задач в сердечно-сосудистой хирургии, однако операции при атипичном расслоении дуги аорты без преувеличения можно назвать апофеозом трудоемкости. Их выполнение требует большого опыта в сердечно-сосудистой хирургии, в частности интервенций на дуге аорты, четкой синхронизации каждого члена хирургической бригады, технической оснащенности операционной клиники и реанимации. Применение гибридных технологий при остром расслоении аорты I типа по Дебейки является эффектив-

ным методом хирургического лечения. Достижение тромбоза ложного канала, расширение истинного просвета на уровне торакоабдоминального отделов аорты после открытых операций на восходящем отделе и дуге является важнейшей и конечной задачей при расслоении аорты I типа по Дебейки.

В случае необходимости вмешательства на дуге аорты при остром расслоении типа А использование гибридного подхода с формированием «лысой» дуги позволяет значительно снизить уровень госпитальной летальности, сократить время лечения и реабилитации пациентов, обеспечивает лучший прогноз. Такое вмешательство должно считаться оптимальным методом при работе с дугой аорты в ургентной ситуации.

Инфекционный эндокардит – сравнительно редкое и достаточно коварное заболевание, требующее настоящего мультидисциплинарного подхода. Тем не менее уже не одно десятилетие доминирующее положение кардиохирургов в команде медиков, участвующих в ведении таких больных, общепризнано. В последние годы стала очевидной необходимость ранних операций у больных с инфекционным эндокардитом. Основным показанием к неотложным вмешательствам на клапанах сердца при инфекционном эндокардите является выраженная сердечно-сосудистая недостаточность, не поддающаяся консервативно. Предпочтение следует отдавать пластическим операциям на клапанах сердца в целях профилактики эндокардита протеза, являющегося основным фактором летальности в раннем послеоперационном периоде. Любая информация, указывающая путь к улучшению результатов оперативного лечения этих предельно сложных больных, достойна пристального внимания и детального обсуждения.

Транскатетерная имплантация биопротеза аортального клапана с успехом может быть применена для коррекции критического аортального стеноза в качестве альтернативы традиционному протезированию аортального клапана у больных высокого хирургического риска. Однако острая дисфункция клапаносодержащего стента или митрального клапана диктует необходимость экстренной операции в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии, что дает пациенту единственный шанс на благоприятный исход вмешательства.

Радиочастотная модификация операции «Лабиринт» является безопасным и эффективным хирургическим пособием по устранению фибрилляции предсердий у пациентов с клапанной патологией сердца. Более прогнозируемые результаты можно получить с использованием биполярной методики выполнения операции. Эпизоды фибрилляции предсердий в течение 1-й недели после хирургической абляции прогнозируют рецидивы в среднесрочной перспективе.

14–16 июля 2017 г.
Ванкувер, Канада
<http://www.cardiology-online.com/wchd2017/index.html>

**ЕЖЕГОДНАЯ НАУЧНАЯ СЕССИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ АКАДЕМИИ КАРДИОЛОГОВ:
 22-й ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ – 2017
 (INTERNATIONAL ACADEMY OF CARDIOLOGY ANNUAL SCIENTIFIC SESSIONS 22nd WORLD CONGRESS ON HEART DISEASE – 2017)**

24–27 июля 2017 г.
Вейл, США
<https://cveducation.mayo.edu/marketing/echocardiographic-symposium-at-vail-7>

**31-й ЕЖЕГОДНЫЙ СИМПОЗИУМ ПО ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ВЭЙЛЕ: ОБЗОР СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ; СКАНИРОВАНИЕ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ; ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЙ, ВЫНОСИМЫХ НА КЛИНИЧЕСКОМ УРОВНЕ; И МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ – 2017
 (31st ANNUAL ECHOCARDIOGRAPHIC SYMPOSIUM AT VAIL: STATE-OF-THE-ART REVIEW, LIVE SCANNING, CLINICAL DECISION-MAKING, AND MULTIMODALITY IMAGING – 2017)**

Темы для обсуждения

- Визуализация: электрокардиограмма, томография сердца и ядерный магнитный резонанс.
- Визуализация после подачи нагрузки.
- Врожденный порок сердца.
- 3D чреспищеводная эхокардиография.
- Сканирование в реальном времени.
- Возможности визуализации во врачебной практике.

7–9 сентября 2017 г.
Вена, Австрия
<http://www.intlcollegeofangiology.org/59th-annual-world-congress-ica-2017.htm>

**59-й ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС МЕЖДУНАРОДНОЙ КОЛЛЕГИИ ПО АНГИОЛОГИИ
 (INTERNATIONAL COLLEGE OF ANGIOLOGY 59th ANNUAL WORLD CONGRESS – 2017)**

Основные темы конгресса:

- Терапия сосудистого криза.
- Практический семинар с моделью чрескожной имплантацией клапана.
- Проблемы в хирургии грудной аорты.
- Практический семинар с моделью имплантации чрескожного клапана.
- Новые концепции преподавания: как обучать следующее поколение?
- Внутренняя сонная артерия: реваскуляризация
- Торакоабдоминальная аневризма аорты: лечение.
- Новые горизонты лечения заболевания периферических артерий.
- Кардиогенный инсульт.
- Юкстаренальная аневризма брюшной аорты.
- Оптимальные стратегии профилактики в 2017 г.
- Чрескатетерная имплантация аортального клапана при аортальном стенозе.
- Структурная болезнь сердца.
- Интервенционная кардиология: чрескожное коронарное вмешательство.

16–18 октября 2017 г.
Тусон, США
<https://ismcsconference.com/ismcs2017/>

**МЕЖДУНАРОДНОЕ ОБЩЕСТВО ПО МЕХАНИЧЕСКИМ СИСТЕМАМ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ – 2017
 (INTERNATIONAL SOCIETY OF MECHANICALLY CIRCULATORY SUPPORT – 2017)**

Обсуждения будут посвящены следующим темам:

- Аорта.
- Аритмия.
- Сердечная недостаточность.
- Реваскуляризация.
- Хирургия органов грудной клетки.
- Клапанный аппарат.
- Мини-инвазивные операции протезирования клапана.
- Транскатетерная имплантация аортального клапана.
- Экспериментальная часть.

**14–16 сентября 2017 г.
Цинциннати, США**

https://www.cincinnati-childrens.org/service/a/congenital-heart/achd-annual-symposium?utm_source=ACHD%2BAnnual%2BSymposium&utm_medium=shortcut&utm_campaign=/achdsymposium

**27-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ ПО ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКАМ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ
(27th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ADULT CONGENITAL HEART DISEASE – 2017)****В числе прочих будут подняты следующие темы для рассмотрения:**

- Операция Фонтена и влияние на внутренние органы.
- Желудочковая недостаточность и ведение пациентов.
- Легочная гипертензия и современные методы лечения.
- Уход за матерью и эмбрионом при врожденном пороке сердца у матери.
- Новые виды вмешательств и хирургические подходы.
- Показатели развития нервной системы и обследование взрослых с врожденным пороком сердца.

**5–7 октября 2017 г.
Омск, Россия**

http://www.scardio.ru/events/vii_sezd_kardiologov_sfo_budushee_zapacientorientirovannoy_kardiologii_совместно_s_vii_vserossiyskoy_nauchnoprakticheskoy_konferenciy_aktualnye_voprosy_vnutrenney_patologii_displaziya_soedinitelnoy_tkani/

VII СЪЕЗД КАРДИОЛОГОВ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА «БУДУЩЕЕ – ЗА ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННОЙ КАРДИОЛОГИЕЙ» СОВМЕСТНО С VII ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИЕЙ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННЕЙ ПАТОЛОГИИ. ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ»**Организаторы**

- Российская академия наук
- Администрация Омской области
- ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России
- НИИ кардиологии Томского НИМЦ
- Российское кардиологическое общество

Тематика съезда

- Интеграция глобальной медицинской науки, отечественной и региональной практики.
- Стратегические вопросы популяционной кардиологии: новые профилактические технологии, глобальные тренды, перспективы.
- Принцип персонализированной лечебной и профилактической помощи в кардиологии.
- Ключевые проблемы сердечно-сосудистой патологии детского и подросткового возраста: предикация, превенция и помощь.
- Проблема коморбидности в кардиологии.
- Теория и практика интервенционной кардиологии.
- Трансляционная кардиология: опыт, проблемы, перспективы.
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний: проблемы и инновации.
- Наследственная и врожденная патология сердечно-сосудистой системы: от теории к практике.
- Неотложная кардиология: опыт, инновации, тренды.
- Беременность и сердечно-сосудистая патология.
- Кардиологическая реабилитация: достижения в науке и технологиях.
- Ключевые вопросы организации специализированной кардиологической помощи: традиции, инновации, перспективы.
- Роль среднего медицинского персонала в профилактике и лечении сердечнососудистых заболеваний.
- Кардиология в Сибири: история в лицах, традиции, современность.

Тематика VII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани»:

- Фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ): вопросы диагностики, дифференциальной диагностики синдромной и несиндромной форм; формулировки врачебного заключения, диагноза.
- Наследственные синдром патологии соединительной ткани.
- Системные проявления ДСТ: особенности формирования, диагностики, прогноза жизни и здоровья.
- ДСТ и внезапная смерть.

- ДСТ, ассоциированная и сопутствующая патология: особенности формирования, течения, диагностики и ведения.
- Курация пациентов разных возрастных групп с ДСТ.
- Научная программа съезда предусматривает пленарные доклады, лекции, мастер-классы, научные и сателлитные симпозиумы, экспертные семинары, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей, рабочие совещания главных специалистов.

5–8 октября 2017 г.
Джайпур, Индия
<http://worldcongressof-cardioecho2017.com>

24-й ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО КЛИНИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИИ, ЭХОКАРДИОГРАФИИ И ОБЪЕДИНЕННЫХ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ, А ТАКЖЕ 22-я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ИНДИЙСКОЙ АКАДЕМИИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ – 2017 (24th WORLD CONGRESS OF CLINICAL CARDIOLOGY, ECHOCARDIOGRAPHY & ALLIED IMAGING TECHNIQUES WITH 22nd ANNUAL CONFERENCE OF INDIAN ACADEMY OF ECHOCARDIOGRAPHY – 2017)

В программе конгресса запланировано:

- Уникальное, ориентированное на практическое применение, предконференционное повышение медицинской квалификации в области эхокардиографии (ЭхоКГ).
- Современные лекции по ЭхоКГ, клинической и интервенционной кардиологии.
- Пленарные заседания.
- Интересные дебаты.
- Соревнования по анализу клинических случаев.
- Детская и взрослая кардиология.
- Обсуждение клинических кардиологических случаев.

11–13 октября 2017 г.
Москва, Россия
http://www.scardio.ru/events/iii_rossiyskiy_kongress_laboratornoy_mediciny/

III РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

- Российский конгресс лабораторной медицины – традиционное мероприятие Ассоциации специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины», проводится в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ, под эгидой Национальной медицинской палаты России и общероссийской общественной организации малого и среднего предпринимательства «ОПОРА РОССИИ».
- Организаторами мероприятия выступают все российские медицинские профессиональные сообщества в области лабораторной диагностики.
- Данное мероприятие – масштабное научно-практическое мероприятие для обсуждения и обобщения клинического опыта, формирования предложений по решению ключевых проблем оказания медицинской помощи.

Основные темы программы:

- Управление медицинской лабораторией и лабораторной службой.
- Диалог клиники и лаборатории.
- Перспективные технологии лабораторной диагностики.
- Лабораторная диагностика социально значимых инфекций.
- Этиология, диагностика и профилактика инфекционных заболеваний.

15–17 октября 2017 г.
Венеция, Италия
<http://www.iccadcongress.com/>

12-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО ИННОВАЦИЯМ В ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (12th INTERNATIONAL CONGRESS ON INNOVATIONS IN CORONARY ARTERY DISEASE – 2017)

В числе прочих пройдет обсуждение следующих вопросов:

- Острые коронарные синдромы, острый инфаркт миокарда.
- Стенокардия, ишемия миокарда.
- Ангиогенез, генотерапия, клеточная терапия.
- Аритмии, ЭКГ, стимуляция ритма сердца, электрофизиология, оборудование.
- Атеросклероз, липиды, липопротеины, липидология.
- Фундаментальные исследования, молекулярная биология, клеточная биология.

- Компьютерные приложения.
- Диагностика, методы диагностики.
- Фармакотерапия, клинические исследования.
- Функция эндотелия, сосудистая биология.
- Эпидемиология, профилактика, факторы риска, диабет.
- Гипертония.
- Хирургия: чрескожное коронарное вмешательство, стенты, стенты с лекарственным покрытием, биорезорбируемые коронарные стенты.
- Хирургия: хирургические вмешательства на периферии, почечные артерии, сонные артерии.
- Хирургия: транскатетерная имплантация аортального клапана и вмешательства на клапанном аппарате.
- Нейрогормональные аспекты.
- Уход за пациентами.
- Практические модели, рекомендации.
- Прогноз, развитие.
- Кардиохирургия.
- Функция желудочка, сердечная недостаточность.

24–27 октября 2017 г.
Санкт-Петербург, Россия
http://scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2017/

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ – 2017 (RUSSIAN NATIONAL CONGRESS OF CARDIOLOGISTS – 2017)

Научная программа конгресса

- Совершенствование кардиологической помощи.
- Фундаментальные исследования.
- Новые медицинские технологии.
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний.
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы.
- Патология малого круга кровообращения.
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания.
- Коморбидные состояния в кардиологии.
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии.
- Интервенционная кардиология.
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Трансплантация сердца.
- Проблемы реабилитации кардиологических больных.
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
- Организация сестринского дела.

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

В рамках конгресса состоится торжественная церемония вручения премии Российского кардиологического общества.

Полная научная программа будет размещена на сайте РКО www.scardio.ru за 2 мес до начала конгресса.

Российский национальный конгресс кардиологов будет аккредитован в системе непрерывного медицинского образования Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения РФ для кардиологов, терапевтов и врачей общей практики. За участие в работе конгресса будут начислены образовательные кредиты (при условии посещения конгресса на протяжении всей его работы), которые могут быть засчитаны как учебные часы при очередном повышении квалификации.

В рамках конгресса пройдет конкурс молодых ученых.

9–10 ноября 2017 г.
Абу-Даби, ОАЭ
<http://menaconference.com/events/3hfconf/>

3-я ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – 2017
(3rd ANNUAL INTERNATIONAL HEART FAILURE CONFERENCE – 2017)

Главные научные темы конференции:

- Достижения в области профилактики сердечной недостаточности.
- Современные обзоры: сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, включая последние одобренные методы лечения сердечной недостаточности; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, новые устройства для лечения сердечной недостаточности, разрешенные к применению в медицинской практике.
- Обновленная информация о чрескожной терапии порока клапана сердца.
- Терапия будущего (включая генотерапию при сердечной недостаточности) – беглый взгляд.
- Ишемическая болезнь сердца.
- Дислипидемия/ожирение.
- Инфаркт миокарда.
- Осложнения гипертензии.
- Диабет и метаболический синдром.
- Визуализация при сердечной недостаточности.
- Биомаркеры.
- Почечная дисфункция.
- Нарушения липидного обмена.
- Избыточный вес/ожирение.
- Новые методы лечения сердечной недостаточности.
- Кардиогенный шок: как улучшить прогноз?
- Индивидуализирующая терапия при сердечной недостаточности.
- Препараты при острой сердечной недостаточности.
- Как справляться с острой правожелудочковой недостаточностью.
- Проблемы при лечении сердечной недостаточности.
- Рак и сердечная недостаточность.
- Дисфункция органов при острой сердечной недостаточности.
- Ведение больных с фибрилляцией предсердий при сердечной недостаточности.
- Техника визуализации при принятии решения в случае сердечной недостаточности.
- Что необходимо для предотвращения сердечной недостаточности.
- Сложные клинические сценарии при сердечной недостаточности.
- Телемедицина: ведение и удаленная диагностика состояния пациента при сердечной недостаточности.
- Что должен знать врач о сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.
- Биомаркеры при сердечной недостаточности: что нового?
- Хирургические вмешательства на митральном и трикуспидальном клапанах при сердечной недостаточности.
- Кардиомиопатии: каковы механизмы?
- Расстройства дыхания во сне при сердечной недостаточности.
- Визуализация при сердечной недостаточности: что ожидать в будущем?
- Осложнения со стороны сердца в течение беременности.
- Транспортировка пациентов с острой сердечной недостаточностью.

10–11 ноября 2017 г.
Самара, Россия
<http://www.samaracardio.ru/>

6-я ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПРОТИВОРЕЧИЯ СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ: СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ»

Место проведения: Самара, Отель «Холидей Инн», ул. А. Толстого, д. 99

Основные направления работы:

- Фундаментальные исследования в кардиологии.
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
- Артериальная гипертония.
- Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.
- Острый коронарный синдром.
- Тромбоэмболия легочной артерии.
- Хроническая сердечная недостаточность.

- Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение).
- Интервенционная кардиология.
- Сердечно-сосудистая хирургия.
- Детская кардиология и кардиохирургия.
- Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии.
- Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.

Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет включительно) – научная сессия молодых исследователей, научная сессия «Редкие клинические случаи», постерная сессия студентов медицинских вузов.

20 ноября – 2 декабря 2017 г.
Квинстаун, Новая Зеландия
<http://www.achd2017.com>

МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ ПО ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКАМ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ – 2017 (INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ADULT CONGENITAL HEART DISEASE – 2017)

В рамках симпозиума планируется обсуждение следующих вопросов:

- Снижение риска и оптимизация медицинской помощи.
- Предсердная аритмия.
- Операция Фонтена.
- Жизнь с риском внезапной сердечной смерти.
- Трансплантация у взрослых с врожденным пороком сердца.
- Сердечная недостаточность/отсроченные осложнения.
- Болезни легочных сосудов.
- Беременность и взрослые с врожденным пороком сердца.

24 ноября 2017 г.
Брянск, Россия
http://www.scardio.ru/events/bya_mezhregionalnaya_konferenciya_aktualnye_voprosy_profilaktiki_vnezapnoy_serdechnoy_smerti/

6-я МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ»

4–8 декабря 2017 г.
Москва, Россия
http://www.scardio.ru/events/nauchnoprakticheskoy_forum_rossiyskaya_nedelya_zdravoohraneniya_2017/

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ «РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ – 2017»

Организаторы

- Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации
- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- АО «Экспоцентр»

При поддержке

- Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации
- Министерства промышленности и торговли Российской Федерации
- Правительства г. Москвы
- Торгово-промышленной палаты России
- Всемирной организации здравоохранения
- Форум объединяет крупнейшие международные выставки «Здравоохранение» и «Здоровый образ жизни». Особое место займет отдельная экспозиция, посвященная санаториям, курортам и медицинским центрам.
- По мнению министра здравоохранения Российской Федерации Вероники Скворцовой, Российская неделя здравоохранения дает возможность участникам и гостям форума установить прямые контакты с мировыми и российскими специалистами и экспертами.
- Российская неделя здравоохранения – 2017 даст новый импульс реализации программ в области здравоохранения, нацеленных на повышение доступности и качества медицинской помощи. Представители госструктур и деловых кругов, широкой медицинской общественности, ученые и практикующие врачи обсудят приоритеты развития российской системы здравоохранения, обменяются передовым опытом, наметят перспективные планы и выработают предложения по их реализации.

**7–8 декабря 2017 г.
Кемерово, Россия**

http://www.scardio.ru/events/vserossiyskaya_nauchnoprakticheskaya_konferenciya_s_konkursom_rabot_molodyh_uchenyh_aktualnye_problemy_dislipidemiya_i_ateroskleroza/

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С КОНКУРСОМ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИСЛИПИДЕМИЙ И АТЕРОСКЛЕРОЗА»

Научно-практическая конференция будет проходить под эгидой Российской академии наук (РАН), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) и Российского кардиологического общества (РКО), Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины и Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области.

Сопредседатели оргкомитета конференции: член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор О.Л. Барбараш; доктор медицинских наук, профессор М.В. Ежов; академик РАН, доктор медицинских наук, профессор М.И. Воевода.

Цели проведения конференции – обсуждение актуальных проблем диагностики и лечения нарушений липидного обмена и атеросклероза различной локализации, освещение перспективных организационных и лечебных подходов к ведению этой сложной категории больных.

Во время работы конференции будут проведены планарные сессии, секционные заседания и сателлитные научные симпозиумы по следующим тематикам: проблемы рискметрии при мультифокальном атеросклерозе; биомаркеры и лабораторная диагностика атеросклероза и его осложнений, место эндоваскулярной и открытой хирургии в лечении пациентов с атеросклерозом различной локализации; вопросы коморбидности пациента с атеросклерозом; возможности интервенционных вмешательств при коморбидных состояниях пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском; эпидемиология атеросклероза и новые организационные технологии управления сердечно-сосудистыми рисками; нерешенные вопросы генетической диагностики сердечно-сосудистых заболеваний; маршрутизация, диагностика и лечение больных со сложными нарушениями липидного обмена; значение регистров атеротромботических состояний для практического здравоохранения; роль Европейских рекомендаций по дислипидемии и профилактике сердечно-сосудистых осложнений в повседневной клинической практике.

В рамках работы конференции планируется проведение конкурса работ молодых ученых и специалистов (до 35 лет) по обозначенной тематике.

**8–9 декабря 2017 г.
Москва, Россия**

<http://congress.ossn.ru/events/kongress-serdechnaya-nedostatochnost-2017/>
http://www.scardio.ru/events/vserossiyskaya_nauchnoprakticheskaya_konferenciya_s_konkursom_rabot_molodyh_uchenyh_aktualnye_problemy_dislipidemiya_i_ateroskleroza/

КОНГРЕСС «СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – 2017»

Место проведения: г. Москва, Международный выставочный центр «Крокус Экспо», 3-й павильон, 4-й этаж, Конгресс-холл

Основная научная программа конгресса будет посвящена обсуждению новой редакции Рекомендаций ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН). Каждому разделу рекомендаций будет посвящен отдельный симпозиум: «Эпидемиология ХСН», «Диагностика ХСН», «Немедикаментозные методы ведения», «ХСН и коморбидные состояния», «Высокие технологии в лечении ХСН» и др. На этих заседаниях вы узнаете, какие изменения будут внесены в новую редакцию, и сможете высказать свое мнение по всем вопросам, освещенным в рекомендациях. Последнее заседание конгресса будет посвящено обсуждению раздела «Медикаментозное лечение ХСН», на котором будут представлены новые алгоритмы и схемы лечения.

Важным событием для нашего конгресса является первое научно-образовательное мероприятие рабочей группы ОССН по кардиоонкологии. Вопросы кардиотоксичности, развивающейся на фоне проведения противоопухолевого лечения, уделяется все большее внимание во всем мире. И важность данной проблемы для нашей страны трудно переоценить. Впервые у слушателей конгресса будет возможность получить необходимые знания по диагностике, профилактике и лечению поражений сердца и сосудов при противоопухолевом лечении. Теоретические вопросы будут проиллюстрированы клиническими случаями.

Правила для авторов

журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение»

При написании статьи следует соблюдать правила построения научной публикации и придерживаться требований **научного стиля речи**. Основные признаки научного стиля – объективность, логичность, точность.

Статья, направленная в редакцию, должна иметь **сопроводительное письмо**, которое подается отдельным файлом:

Сопроводительное письмо (журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение»)

Название статьи:

Авторы (полностью имя, отчество, фамилия):

Автор, ответственный за переписку с редактором:

Ф.И.О. (полностью):

Подробный адрес:

Телефон/факс:

E-mail:

Настоящим автор(ы) подтверждает(ют), что:

Представленная на рассмотрение редколлегии статья ранее не была опубликована или не находится на рассмотрении в других научных журналах. Все содержание данной работы известно всем соавторам, и они выразили свое согласие на ее публикацию.

При отправке рукописи для публикации в журнале «Кардиология: новости, мнения, обучение» вместе с иллюстрациями и таблицами, автор(ы) согласен(ны) бесплатно передать авторское право издателю, допускающее публикацию и распространение материалов во всех доступных формах и сферах эксплуатации без ограничения территории распространения и языка публикации (при условии, что данный материал принят для публикации).

В то же время автор(ы) подтверждает(ют), что данная работа не будет опубликована где бы то ни было, ни на одном языке без предварительного получения письменного разрешения владельца авторских прав. В случае одобрения статьи автор(ы) согласен(ны) на внесение необходимых редакторских правок, если таковые потребуются. Авторы отразили все источники финансирования представленной работы, а также имеющийся конфликт интересов, включая гранты, гонорары за лекции и консультации и другие возможные формы.

Статья была подготовлена в соответствии с «Требованиями для публикации в журнале “Кардиология: новости, мнения, обучение”».

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Пациенты, включенные в исследование, давали на то письменное (устное) информированное согласие.

Дата/Подпись (с расшифровкой)

■ **Рецензирование.** Каждый научный материал (статья), направленный в наш журнал, будет подвергаться экспертной оценке не менее чем двух неза-

висимых рецензентов, а также главного редактора или его заместителя. После получения положительной рецензии статьи, принятые к публикации, могут редактироваться и сокращаться (при необходимости); авторам (по e-mail) будет предоставлена отредактированная версия статьи (верстка) для одобрения перед публикацией.

■ **Статья после рецензирования.** Перед подачей финального варианта научной статьи учитывайте, пожалуйста, ВСЕ комментарии рецензентов. Вместе с текстом окончательного варианта статьи необходимо представить отдельным файлом таблицу, где в левом столбце будут представлены замечания рецензентов, а в правом отражены ваши исправления или комментарии.

■ Каждая статья при подаче проходит проверку на **антиплагиат**. Любые статьи, содержание которых частично или полностью совпадает с другими публикациями, будут автоматически отклоняться. Не копируйте абзацы из других источников.

■ Текстовый материал представляется в **электронном виде**: текстовый редактор Microsoft Word, шрифт Times New Roman, 12 кегль, 1,5 интервал.

■ **Объем** оригинальной статьи не должен превышать 8–10 печатных страниц, а обзорной – 12–15 печатных страниц.

■ **На титульной странице** указываются:

- название статьи (на русском и английском языках). Не допускается употребление сокращений в названии статьи; название должно отражать содержание статьи;
- Данные о каждом авторе статьи (на русском и английском языке):
 - ФИО (расшифровать полностью);
 - ученая степень, звание;
 - место работы, должность;
 - полное название учреждения, на базе которого выполнена работа (вуз, кафедра, больница);
 - контактный номер телефона;
 - E-mail.

Необходимо полностью указать **фамилию, имя и отчество, телефон и e-mail автора**, с которым можно вести переговоры и переписку по поводу представленного в редакцию материала.

■ Статья должна содержать **резюме** (объем – 1 печатная страница) на русском и английском языках, включающее цели и задачи, а также краткое описание проведенного исследования (результаты) и выводы. В статье на русском и английском языках должны быть указаны **ключевые слова** (необходимы для поисковых систем и классификации статей по темам).

- **Оригинальная статья** должна включать следующие разделы:

Введение: с обоснованием актуальности рассматриваемого вопроса, а также должен быть приведен краткий обзор литературы, подтверждающий новизну методов решения данной задачи.

Основная часть:

Цель исследования.

Материал и методы: постановка задачи, описание путей и методов решения поставленной научной задачи (в том числе используемые статистические методики).

Результаты: описание полученных данных.

Обсуждение.

Заключение/Выводы: кратко подводятся итоги научного исследования; содержит нумерованные выводы, кратко формулирующие основные научные результаты статьи как установленные авторами зависимости (связи) между параметрами объекта исследования. Выводы должны логически соответствовать поставленным в начале статьи целям и задачам.

- **Иллюстрации** (графики, диаграммы, рисунки, фотографии) представляются отдельным файлом в форматах tiff, eps, jpeg; текст-подпись с соответствующей нумерацией в тексте статьи. Размер изображения в представляемом файле должен быть равен его окончательному физическому размеру (в миллиметрах), разрешением 300 dpi.
- **Таблицы** должны быть сделаны в формате Word и содержать только необходимые данные: обобщенные и статистически обработанные материалы без дублирования приводимых данных в тексте.
- При описании лекарственных препаратов указываются **международное непатентованное наименование (МНН)** и тщательно выверенные дозировки.
- Библиографические ссылки (**список литературы**) в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы, в котором авторы перечисляются по мере цитирования в тексте статьи.
- В списке цитируемой литературы указываются фамилия и инициалы автора, название журнала, год, номер, ссылка на конкретные страницы. В список литературы не включаются неопубликованные работы.
- При цитировании электронных материалов необходима ссылка на соответствующие интернет-ресурсы: электронные документы, базы данных, порталы, сайты, веб-страницы и т.д. В оригинальной статье рекомендуется использовать не более 20 достоверных источников литературы, в обзорной статье – не более 50 источников литературы.
- Цитируемые источники должны быть опубликованы преимущественно в течение последних 10 лет, за исключением фундаментальных работ.
- Для публикации статей в научных периодических изданиях, входящих в международные базы данных, авторы должны предоставлять 2 списка литерату-

ры: традиционный (**Литература**) – все публикации на родном языке (русские слова – кириллицей, иностранные – латиницей) и **References** – описание русскоязычных источников латиницей [фамилии авторов, названия источников публикаций и названия издательств транслитерируются, названия самих работ (книга, статья, диссертация) переводятся на английский язык].

Приводим образцы библиографических списков.

Литература (и на русском, и на иностранном языке) (по: ГОСТ Р 7.0.5 2008)

Журнал:

Баев О.Р. Эффективность и переносимость препаратов железа в профилактике и лечении анемии у беременных // Акуш. и гин. 2012. № 8. С. 78–83.

Cerezo A., Costan G., Gonzale A. et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets // Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 31, N 8. P. 551–552.

Книга:

Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А., Огурцов П.П. Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М.: МИА, 2013. 220 с.

Материалы конгресса:

Винокурова С.А., Горшкова Н.Н., Крючков М.И. Трансфузиологическое обеспечение компонентами крови операций реваскуляризации миокарда // Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии». М., 2007. С. 112–113.

Диссертация:

Бабаев М.А. Синдром полиорганной недостаточности после сердечно-сосудистых операций в условиях искусственного кровообращения: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2011.

References (на английском языке) (по: NLM – National Library of Medicine).

Журнал:

Baev O.R. Efficacy and tolerability of iron supplementation in the prevention and treatment of anemia in pregnant. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. 2012; Vol. 8: 78–83. (in Russian)

Cerezo A., Costan G., Gonzale A., et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets. Gastroenterol Hepatol. 2008; Vol. 31 (8): 551–2.

Книга:

Stuklov N.I., Kozinets G.I., Levakov S.A., Ogurtsov P.P. Anemia, gynecological diseases and gynecological cancer. Moscow: Meditsina, 2013: 220 p. (in Russian)

Материалы конгресса:

Vinokurova S.A., Gorshkova N.N., Kryuchkov M.I. Transfusions of blood components to ensure the operations of myocardial revascularization. Materialy

nauchno-prakticheskoy konferentsii "Aktual'nye voprosy ekstrakorporal'noy terapii" [Proceedings of the scientific-practical conference "Actual problems of extracorporeal therapy"]. Moscow, 2007: 112–3. (in Russian)

Диссертация:

Aganov A.G. Surgical treatment of complicated trauma of the lower thoracic and lumbar spine: Diss. Moscow, 1983: 96–9. (in Russian)

Обращаем внимание: при транслитерации необходимой информации используйте сайт <http://translit.net>, раздел BGN.

- **Конфликт интересов, источники финансирования.** Авторам необходимо отразить конфликт интересов (если он существует), который у них возник при подготовке статьи. То же самое касается любых источников финансирования (гранты и т.д.).
- **Благодарности.** Лица, не являющиеся авторами статьи, но принимавшие участие в оказании медицинской помощи пациентам или оказывавшие помощь в технической подготовке рукописи, могут быть перечислены в конце статьи.
- **Статьи, оформленные не по данным правилам,** к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.
- **Плата за публикации рукописей не взимается.**

Правила подачи клинических случаев

В данном документе представлено подробное руководство о том, как оформить ваше сообщение о клиническом случае (основные правила для авторов представлены выше). Это важная информация, включающая типы сообщений о клинических случаях, в рассмотрении которых мы заинтересованы, а также подробная информация о согласии пациентов и т.д.

Как я могу подать статью?

Статьи необходимо подавать в электронном виде на адрес электронной почты: duplyakov@yahoo.com.

Используйте правильный формат

При подаче сообщений о клинических случаях необходимо использовать формат Word. Текстовый материал представляется в электронном виде: шрифт Times New

Roman, 12 кегль, 1,5 интервал. Объем клинического случая не должен превышать 4–6 печатных страниц.

Все ли авторы (максимальное допустимое количество – 6) одобрили подачу статьи? Получено ли согласие пациента?

Перед подачей клинического случая в журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение», если в тексте указаны полное Ф.И.О., паспортные данные и другая конфиденциальная информация о пациенте, а также размещены его фотографии, на которых можно узнать пациента (лицо не закрыто черным прямоугольником и т.д.), необходимо предоставить информированное согласие пациента или его опекуна на публикацию таких данных. В других случаях этого не требуется (пример: пациент Д., 19 лет).

Шаблон для подачи полнотекстовых сообщений о клинических случаях

- Фамилия автора для переписки и дата подачи, например: «Иванов_Сентябрь_2015.doc».
- Название случая. Не включайте в название слова «сообщение о клиническом случае».
- Резюме (до 150 слов).
- Обоснование. Почему вы считаете, что этот случай важен? Почему вы написали о нем?
- Нам необходимо, чтобы случай вызывал интерес; делайте акцент на обучающих моментах, которые можно взять на вооружение другим специалистам.
- Презентация случая. Представление характеристик пациента, медицинского/социального/семейного анамнеза.
- Исследования. Все исследования, являющиеся ключевыми для принятия решений, касающихся оказания помощи пациентам, должны обсуждаться в полном объеме.
- Для иллюстрации вашей точки зрения подберите соответствующие изображения (с сохранением конфиденциальности пациента).
- Дифференциальный диагноз. Не перечисляйте все диагнозы, пожалуйста. Сосредоточьтесь на том, как установлен окончательный диагноз.
- Лечение (медикаментозное и немедикаментозное).
- Исход и последующее наблюдение. Если есть возможность, всегда включайте данные последующего

- наблюдения; это предоставит читателю четкое понимание исхода. Необходимо определить период последующего наблюдения. Укажите, пожалуйста, если пациент умер, даже если его смерть не была непосредственно связана с вашим случаем.
- Обсуждение. Включите очень краткий обзор данных, а также краткий обзор значимых клинических руководств, если это уместно. Пришлось ли вам сделать исключение? Пришлось ли адаптировать общепринятую схему лечения к конкретной ситуации?
- Заключение. Это наиболее важная часть случая – что, на Ваш взгляд, стоит запомнить читателям, чтобы потом использовать при оказании помощи своим пациентам.
- Список литературы (не более 10 источников).

Общие рекомендации

Наиболее сложные проблемы, с которыми редакция сталкивается при отборе рукописей – это плохой язык изложения или грамматика. Очень досадно отклонять статьи в связи с их некачественным написанием, в то время как информация, которую они содержат, является важной. Презентация и стиль неизбежно оказывают значительное

влияние на восприятие описания любого клинического случая.

- Прочтите презентацию случая, который вы собираетесь опубликовать, еще раз самостоятельно. Отражает ли он естественный ход событий? Имеется ли логичное объяснение всех принятых решений?
- Не бойтесь писать об осложнениях. Они универсальны, а обучение на основе опыта друг друга является ключевым в медицине. Обсудите их со всей тщательностью и ясностью, так, чтобы все результаты и решения по оказанию помощи пациентам были очевидны. Читатели не имеют цели одобрить или осудить опубликованный случай, но они должны иметь возможность понять смысл изложенной истории. Обсуждение подводных камней – это самый существенный вклад в обучение на основе сообщений о клинических случаях:
 - необычные проявления распространенных случаев;
 - неоднозначные результаты;
 - неопределенности в показаниях к терапии;
 - проблемы, возникающие при ведении пациентов;
 - промахи.