

КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

Том 6, № 2 (17), 2018

Председатель редакционного совета

Е.В. Шляхто

Главный редактор

Д.В. Дупляков

Журнал включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации (ВАК) для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

№ 2 (17), 2018

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. 11, стр. 12
Телефон: (495) 921-39-07, www.geotar.ru

Все права защищены.

© 000 Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2018.

Медицинский редактор Ефимова Ольга, myahar@geotar.ru

Верстка Мореева Т.М.

Корректор Макеева Е.И.

Выпускающий редактор Исаева Анна, isaeva@geotar.ru

Подписано в печать 04.06.2018

Тираж 5000 экземпляров.

Формат 60×90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 12,5.

Отпечатано в 000 «ИПК Парето-Принт».

170546, Тверская обл., промышленная зона «Боровлево-1»,

комплекс № 3А

Заказ №

СОДЕРЖАНИЕ

5 ОТ РЕДАКЦИИ

6 НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

- 9 Павлова Т.В., Дупляков Д.В., Воронцова С.А., Гусева Г.Н.
Перспективы ведения пациентов со стабильным течением атеросклероза
- 15 Кошелева Н.А., Мельдина Ю.Н., Ребров А.П.
Ренопротективное действие статинов
- 22 Рубаненко О.А., Дупляков Д.В.
Эффективность терапии спиронолактоном у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
- 29 Соколов С.Ф., Беляева М.М., Бакалов С.А., Голицын С.П.
Лаппаконитина гидробромид и его пролонгированная форма при желудочковой экстрасистолии у больных без органической патологии сердца: эффективность и безопасность
- 38 Дьячков В.А., Рубаненко А.О., Щукин Ю.В.
Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий
- 48 Усенко Е.В., Терешина О.В., Рябова Е.Н., Щукин Ю.В., Трусов Ю.А.
Микроваскулярная стенокардия: определение понятия, клинические проявления, диагностика и лечение

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 55 Горлова А.А., Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Лавров А.Г.
Сравнительный анализ случаев эмболического поражения большого круга кровообращения
- 63 Михайлова З.Д., Черепанова В.В., Михайлова Ю.В.
Геморрагический синдром на фоне анти тромботической терапии: взгляд кардиолога и гематолога
- 73 Богородский А.Ю., Рубан В.В., Кулигин А.В.
Особенности гемодинамики и газообмена у пациентов с тромбозом мелких ветвей легочной артерии

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 79 Цоколов А.В., Ильин И.Б., Ткачев Е.В., Настаева М.В., Зиновьев С.В., Юмаев Р.Х.
Изменения миокарда и проводящей системы сердца при остром отравлении аматоксином (бледной поганкой)
- 87 Аборин С.В., Шорохов С.Е., Козева И.Г., Хохлунов М.С., Бухарева О.Н., Волкова С.В., Щербаклова Л.А.
Применение продленной вено-венозной гемофильтрации у ребенка с острым повреждением почек в послеоперационном периоде кардиохирургической коррекции врожденного порока сердца

ДИСКУССИЯ

- 91 Протасов Е.А.
Этиология атеросклероза: пищевой холестерин (мнение о проблеме)

94 АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ

98 ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

CONTENT

5 EDITORIAL

6 NEWS OF CARDIOLOGY

REVIEWS

- 9 Pavlova T.V., Duplyakov D.V., Vorontsova S.A., Guseva G.N.
Prospects for managing patients with stable atherosclerosis
- 15 Kosheleva N.A., Mel'dina Yu.N., Rebrov A.P.
Renoprotective effects of statins
- 22 Rubanenko O.A., Duplyakov D.V.
Effectiveness of spironolactone in patients with heart failure
- 29 Sokolov S.F., Belyaeva M.M., Bakalov S.A., Golitsyn S.P.
Lappaconitine hydrobromide and its sustained-release form in case of ventricular premature beats in patients without organic heart diseases: efficiency and safety
- 38 Dyachkov V.A., Rubanenko A.O., Shchukin Yu.V.
Elderly patients with atrial fibrillation
- 48 Usenko E.V., Tereshina O.V., Ryabova E.N., Shchukin Yu.V., Trusov Yu.A.
Microvascular angina: definition, clinical manifestations, diagnosis and treatment

ORIGINAL RESEARCHES

- 55 Gorlova A.A., Vasil'tseva O.Y., Vorozhtsova I.N., Lavrov A.G.
Comparative analysis of cases of embolic lesions of the systemic circulation
- 63 Mikhailova Z.D., Cherepanova V.V., Mikhailova Ju.V.
Hemorrhagic syndrome on the background of antitrombotic therapy: the look of the cardiologist and the hematologist
- 73 Bogorodsky A.Yu., Ruban V.V., Kuligin A.V.
Features of hemodynamic and gas exchange in patients with thromboembolism of small pulmonary artery branches

CLINICAL CASES

- 79 Tsokolov A.V., Il'in I.B., Tkachiov E.V., Nastayeva M.V., Zinov'ev S.V., Yumayev R. Kh.
Changes in the myocardium and the conduction system of the heart in acute amatoxin poisoning (*Amanita phalloides*)
- 87 Aborin S.V., Shorokhov S.E., Kozeva I.G., Khokhlunov M.S., Bukhareva O.N., Volkova S.V., Scherbakova L.A.
Continuous veno-venous hemofiltration in a child with acute kidney injury in the postoperative period of cardiosurgical correction of congenital heart disease

DISCUSSION

- 91 Protasov E.A.
Atherosclerosis etiology: dietary cholesterol (opinion on the problem)

94 ANNOUNCEMENTS

98 INFORMATION FOR AUTHORS

Уважаемые читатели!

Главный редактор Дупляков Дмитрий Викторович –

доктор медицинских наук, заместитель главного врача ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Редакция журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение» рада приветствовать своих читателей на страницах второго номера.

Этот выпуск состоит из 3 блоков. Первый включает **аналитические обзоры**, посвященные различным направлениям кардиологии:

- ведению пациентов со стабильным течением атеросклероза;
- ренопротективному влиянию статинов;
- влиянию антагонистов альдостерона на пациентов с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка;
- терапии желудочковой экстрасистолии у больных без органической патологии сердца;
- особенностям ведения пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий;
- патофизиологии, диагностики и лечению микроваскулярной стенокардии.

В раздел **«Оригинальные исследования»** вошли статьи по сравнительному анализу факторов риска артериальных эмболий большого круга кровообращения, изучению геморрагического синдрома, развивающегося на фоне антитромботической терапии, особенностям гемодинамики и газообмена у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.

Третий блок составили сложные **клинические случаи**: изменения миокарда и проводящей системы сердца при остром отравлении бледной поганкой; применение продленной вено-венозной гемофильтрации у ребенка с острым повреждением почек в послеоперационном периоде после хирургической коррекции врожденного порока сердца.

Традиционно журнал представлен в электронном виде на сайтах журнала <http://cardio-pmo.geotar.ru> и Российского кардиологического общества.



ПРЕВОСХОДСТВО СПИРОНОЛАКТОНА НАД ГИДРОХЛОРОТИАЗИДОМ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И УЛУЧШЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ключевые слова:

артериальная
ригидность,
гипертония,
спиронолактон

Источник:

Liu Y., Dai S., Liu L.,
et al. *Medicine*
(Baltimore). 2018;
97 (16): e0500.
doi: 10.1097/
MD.0000000000010500
PMID: 29668634

Цель данного исследования заключалась в оценке превосходства спиронолактона над гидрохлоротиазидом с точки зрения контроля артериального давления (АД) и улучшения показателей артериальной ригидности. В исследование были включены данные 566 пациентов с артериальной гипертензией, у которых не удавалось достичь контроля давления с помощью антигипертензивных препаратов 2 различных классов. Пациентов рандомизировали для терапии спиронолактоном или гидрохлоротиазидом (ГХТ) в течение 4 нед. В исходном состоянии и после 4 нед терапии спиронолактоном или ГХТ измеряли каротидно-феморальную скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ). Была проведена оценка различий между группами с последующим проведением регрессионного анализа для определения уровня корреляции между повышением кфСРПВ и частотой развития резистентной гипертензии. Между группами спиронолактона и ГХТ не выявлено никаких статистически значимых различий исходных характеристик. После 4 нед терапии в группе спиронолактона наблюдалось более выраженное снижение систолического АД и кфСРПВ по сравнению с группой ГХТ ($p < 0,05$). По результатам корреляционного анализа с использованием коэффициентов Пирсона и Спирмана кфСРПВ положительно коррелировала с возрастом, наличием сахарного диабета и терапией ГХТ, в то время как для спиронолактона была установлена отрицательная корреляция с кфСРПВ. По данным регрессионного анализа, увеличение кфСРПВ на 1 стандартное отклонение сопровождалось повышением частоты развития резистентной гипертензии на 92%. После проведения коррекции на терапию спиронолактоном не выявлено никакой статистически значимой корреляции между повышением кфСРПВ и частотой развития резистентной гипертензии. Это позволяет предположить, что терапия спиронолактоном может устранять неблагоприятный эффект артериальной ригидности на развитие резистентной гипертензии. В заключение следует отметить, что терапия спиронолактоном у пациентов с неконтролируемой гипертензией обеспечивает более высокий уровень контроля АД и улучшение показателей артериальной ригидности.

ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА: МЕТААНАЛИЗ

Ключевые слова:

метаанализ, инфаркт
миокарда, статины

Источник:

Han X., Zhang Y., Yin L.,
et al. *Medicine*
(Baltimore). 2018;
97 (12): e0167.
doi: 10.1097/
MD.0000000000010167
PMID: 29561426

Цель данного метаанализа – изучение вопроса, являются ли статины одним из ключевых компонентов терапии пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). Для ответа на него авторы включили в анализ все рандомизированные контролируемые исследования, в которых оценивалось влияние статинов на риск ИМ. Поиск статей по данной теме проводили в базах данных PubMed, EMBASE и MEDLINE (до декабря 2016 г.). На основании данных из 18 отобранных публикаций изучали эффективность в лечении или снижении риска развития ИМ. Для этого применяли модели со случайными эффектами для отношения шансов (ОШ), в которых сравнивали максимальную и минимальную категории. Была продемонстрирована эффективность статинов при их применении для лечения или снижения риска ИМ (ОШ 0,73, 95% доверительный интервал 0,58–0,93; $p = 0,010$). В данном метаанализе было выдвинуто предположение, что статины обладают небольшим эффектом в отношении лечения или снижения риска ИМ.

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ – УСТАНОВЛЕНИЕ ПРИЧИНЫ И ВЫДЕЛЕНИЕ ГРУПП РИСКА ПУТЕМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ЭКЗОМА

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМ) – заболевание с вариабельной клинической картиной и гетерогенной этиологией. Она является частой причиной внезапной сердечной смерти. Генетическая диагностика подобных комбинированных заболеваний представляет собой существенную проблему, тем не менее при секвенировании экзома (средство генетической диагностики) можно получить результаты, поддающиеся интерпретации.

Материал и методы. В популяции пациентов с семейной ГКМ, наследовавшей на протяжении нескольких поколений и характеризующейся клинически проявляющимся фенотипом, включавшим в том числе внезапную смерть и тяжелые нарушения ритма, требующие установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), было выполнено секвенирование экзома (100×) с последующими эффективными этапами фильтрации экзоменных вариантов, проведенных на основании различных параметров. Выделенные варианты были приоритетными для данного заболевания. Далее оценивали клиническую значимость выбранных вариантов.

Результаты. Был выявлен редкий, связанный с развитием заболевания, вариант гена тропонина Т (*TNNT2*, NM_000364.3; с.274С>Т; р.Arg92Trp), который присутствовал только у членов семьи с диагностированным заболеванием и отсутствовал у прочих родственников и в хромосомах контрольной группы из 200 неродственных людей. Мутация *TNNT2* действует как драйверная мутация, тем не менее для стратификации риска у членов семей – носителей данной мутации используются другие связанные с заболеванием гены, *KCNMB1*, *LPL*, *APOE* и прочие биохимические факторы.

Вывод. В данном исследовании изучалась роль редких вариантов в фенотипах комплексных заболеваний и их гетерогенности в рамках отдельных семей, а также необходимость полноэкзомного таргетного подхода при сложных формах кардиомиопатии с известным наличием скрытых частных мутаций.

Ключевые слова:

гипертрофия миокарда, секвенирование нового поколения, фенотипическая гетерогенность, тропонин Т

Источник:

Biswas A., Das S., Kapoor M., et al. *Gene*. 2018; 20 (660): 151–6. doi: 10.1016/j.gene.2018.03.062
PMID: 29572196

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ КРОНАРНОЙ КТ-АНГИОГРАФИИ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЛАБОРАТОРИИ И В ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ЦЕНТРАХ: СТЕПЕНЬ СОВПАДЕНИЯ И АССОЦИИИ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ СОБЫТИЯМИ В ИССЛЕДОВАНИИ PROMISE

Цель – оценить конкордантность и относительную прогностическую ценность результатов интерпретации в центральной лаборатории и в исследовательских центрах для значимой ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечно-сосудистых событий.

Материал и методы. В ходе проведения проспективного многоцентрового лучевого исследования с целью оценки боли в груди (исследование PROMISE – the Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) эксперты из 193 североамериканских центров проведения исследования интерпретировали результаты коронарной компьютерной томографической ангиографии (КТ-ангиографии) в рамках клинической оценки постоянной боли в груди. Эксперты в центральной лаборатории также интерпретировали результаты КТ-ангиографии (клинические данные были замаскированы), интерпретации полученных результатов исследовательскими центрами и клинических исходов. Значимая ИБС определялась как стеноз $\geq 50\%$; сердечно-сосудистые события определялись как совокупность смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или инфаркта миокарда (ИМ).

Результаты. У 4347 пациентов (51,8% женщин; средний возраст – $60,4 \pm 8,2$ года) расхождения между результатами центральной лаборатории и исследовательского центра регистрировались в 16% случаев (683 из 4347), наиболее часто они были обусловлены выявлением значимой ИБС в исследовательском центре, но не в центральной лаборатории (80%, 544 из 683). В целом, согласно результатам интерпретации в центральной лаборатории, число пациентов со значимой ИБС было на 41% меньше (14%, 595 из 4347 по сравнению с 23%, 1000 из 4347; $p < 0,001$). После медианы наблюдения 25 мес у 1,3% пациентов

Ключевые слова:

коронарная КТ-ангиография, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые осложнения, исследование PROMISE

Источник:

Lu M.T., Meyersohn N.M., Mayrhofer T., et al. *Radiology*. 2018; 287 (1): 87–95. doi: 10.1148/radiol.2017172181
PMID: 29178815

(57 из 4347) были задокументированы ИМ или смерть по причине сердечно-сосудистой патологии. С-индекс для будущего ИМ или смерти по причине сердечно-сосудистой патологии составил 0,61 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,68], для центральной лаборатории и 0,63 (95% ДИ 0,56–0,70) для исследовательских центров.

Вывод. Согласно результатам стандартизированной интерпретации данных в центральной лаборатории число пациентов со значимой ИБС было на 41% меньше, чем по оценкам экспертов из 193 североамериканских исследовательских центров.

© RSNA, 2017. Для этой статьи доступен дополнительный материал в Интернете. Регистрационный номер клинического исследования NCT01174550.

ВЛИЯНИЕ УДАРНОЙ ДОЗЫ АТОРВАСТАТИНА ПЕРЕД ПЛАНОВЫМ ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ НА ТЯЖЕЛЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ SECURE-PCI

Ключевые слова:

аторвастатин, чрескожное коронарное вмешательство, сердечно-сосудистые осложнения, острый коронарный синдром, терапия

Источник:

Berwanger O., Santucci E.V., de Barros E. Silva P.G.M., et al. JAMA. 2018; 319 (13): 1331–40. doi: 10.1001/jama.2018.2444 PMID: 29525821

В настоящее время отсутствует достоверная информация по эффектам ударных доз статинов в отношении клинических исходов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и запланированным инвазивным методам лечения.

Цель – определить, снижает ли прием ударных перипроцедуральных доз аторвастатина частоту тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (ТСНЯ) на протяжении 30-дневного интервала у пациентов с ОКС и запланированными инвазивными методами лечения.

Материал и методы. Данное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование проводилось в 53 центрах в Бразилии у 4191 пациента с ОКС, обследованных с использованием коронарной ангиографии с целью проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при наличии такой возможности с анатомической точки зрения. Набор проводили с 18 апреля 2012 г. по 6 октября 2017 г. Итоговые данные последующего врачебного наблюдения, проводимого на протяжении 30-дневного периода были получены 6 ноября 2017 г.

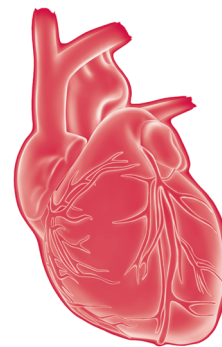
Вмешательства: пациентов рандомизировали для получения 2 ударных доз 80 мг аторвастатина ($n=2087$) или подобранного плацебо ($n=2104$) до проведения плановой ЧКВ и через 24 ч после нее. Все пациенты принимали аторвастатин в дозе 40 мг в течение 30 дней, начиная с 24 ч после приема 2-й дозы исследуемого препарата.

Основные исходы и показатели. Первичной конечной точкой были ТСНЯ, определявшиеся как совокупность: смерть от любой причины, ИМ, инсульт и незапланированной реваскуляризации венечных артерий через 30 дней.

Результаты. Из 4191 принявших участие в исследовании пациента [средний возраст 61,8 (СО, 11,5) года; 1085 женщин (25,9%)], 4163 (99,3%) завершили 30-дневное наблюдение. В общей сложности 2710 (64,7%) участникам было выполнено ЧКВ, 333 (8%) – коронарное шунтирование, и 1144 (27,3%) получали исключительно лекарственную терапию. Через 30 дней события ТСНЯ были зарегистрированы у 130 пациентов из группы аторвастатина (6,2%), у 149 участников из группы плацебо (7,1%) [абсолютная разница 0,85% (95% ДИ от –0,70 до 2,41%); отношение рисков 0,88; 95% ДИ от 0,69 до 1,11; $p=0,27$]. Случаев печеночной недостаточности не зарегистрировано; в группе плацебо выявлено 3 (0,1%) случая рабдомиолиза по сравнению с 0 случаев в группе аторвастатина.

Выводы. Прием ударных доз аторвастатина в группе пациентов с ОКС и запланированным инвазивным лечением с помощью ЧКВ не снижал частоту ТСНЯ через 30 дней. Полученные результаты не подтверждают необходимость рутинного применения ударных доз аторвастатина в общей популяции пациентов с ОКС и запланированными инвазивными методами лечения.

Регистрационные данные исследования: идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov: NCT01448642



Перспективы ведения пациентов со стабильным течением атеросклероза

Павлова Т.В.¹,
Дупляков Д.В.^{1, 2},
Воронцова С.А.¹,
Гусева Г.Н.²

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
² ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

Длительное ведение пациентов, страдающих стабильно протекающим атеросклерозом, регламентируется действующими клиническими рекомендациями, однако до настоящего времени некоторые аспекты лечения данных больных остаются неясными. В статье рассматриваются возможности применения комбинированной антитромботической (антитромбоцитарной и антикоагулянтной) терапии, ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) и ингибиторов натрийзависимых котранспортеров (SGLT2); дается краткий обзор рандомизированных клинических исследований, изучавших эффективность и безопасность этих лекарственных средств; оцениваются показания к их использованию; разбираются спорные вопросы их применения.

Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 2. С. 9–14.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-12001

Статья поступила в редакцию: 09.04.2018. Принята в печать: 25.05.2018.

Ключевые слова:

атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, ривароксабан, PCSK9, SGLT2

Prospects for managing patients with stable atherosclerosis

Pavlova T.V.¹, Duplyakov D.V.^{1,2},
Vorontsova S.A.¹, Guseva G.N.²

¹ Samara State Medical University
² Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary

Long-term management of patients with stable atherosclerosis is regulated by current clinical guidelines, but until now some treatment aspects remain unclear. This paper presents applicability of combined anti-thrombotic (anti-platelet and anticoagulant) therapy, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors; brief review of randomized clinical trials examining efficacy and safety of these drugs is given; indications field are estimated; controversial issues of their administration are being looked at.

Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (2): 9–14.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-12001

Received: 09.04.2018. Accepted: 25.05.2018.

Keywords:

atherosclerosis, ischemic heart disease, peripheral vascular disease, rivaroxaban, PCSK9, SGLT2

Основной причиной преждевременной смертности населения во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Мировая статистика здравоохранения» [1], ежегодная летальность от ССЗ среди населения Земли в целом составляет 17,7 млн, из которых 7,4 млн смертей приходится на долю ишемической болезни сердца (ИБС). В европейском регионе от ИБС умирают 1,8 млн человек в год, что составляет 20% всех смертей в Европе [2]. К летальному исходу приводит, как правило, развитие обострения ишемической болезни сердца (ИБС) – острый коронарный синдром (ОКС), и прежде всего наиболее опасный его вариант – острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST. Учитывая высокую опасность для жизни, которую несет ОКС, основные усилия здравоохранения в течение последних лет были направлены в первую очередь на его своевременную диагностику и лечение. За последние десятилетия проведено большое количество ран-

доминированных клинических исследований (РКИ), посвященных изучению различных стратегий ведения пациентов с ОКС, ежегодно обновляются клинические рекомендации мировых кардиологических сообществ, регламентирующие ведение больных данного профиля, расширяются показания к использованию инвазивных методов лечения.

Пожизненная вторичная профилактика показана всем пациентам, перенесшим обострение ИБС. Перечень медикаментозных препаратов, которые обязательно должны быть назначены всем больным, не имеющим противопоказаний, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), включает антиагреганты (доказанность: класс I, уровень A), статины (доказанность: класс I, уровень A), β-адреноблокаторы (доказанность: класс IIa, уровень B), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (доказанность: класс IIa, уровень A) [3, 4]. Однако до настоящего момента продолжают оптимизация алгоритмов ведения больных и уточнение наиболее ра-

циональных комбинаций лекарственных препаратов, снижающих риск развития рецидива ИМ.

Учитывая ведущую роль тромбоцитов в развитии тромбоза коронарных артерий, целесообразность назначения средств, блокирующих их функцию, больным, перенесшим ИМ, сомнения не вызывает. Наиболее изученным препаратом из этой группы является ацетилсалициловая кислота (АСК), блокирующая циклооксигеназу тромбоцитов. АСК была синтезирована в 1897 г. немецким химиком Феликсом Хофманом на заводе «Байер», и с середины XX в. активно используется в кардиологии с целью вторичной профилактики ССЗ, а с 1980-х годов – и при лечении ОКС. Доказательная база применения АСК у лиц с ССЗ включает целый ряд РКИ (АТР, PHS, SAPAT, ISIS-2), убедительно продемонстрировавших снижение риска развития острого ИМ и сердечно-сосудистой смерти при применении АСК на 41–70%. В настоящее время АСК является базовым препаратом для длительного ведения пациентов, перенесших обострение ИБС [5–8].

В конце XX в. стал доступен еще один антитромбоцитарный препарат – клопидогрел, блокирующий рецепторы P2Y₁₂ тромбоцитов. Эффективность и безопасность клопидогрела у пациентов с ИБС была доказана как в качестве монотерапии, так и в комбинации с АСК [9–11]. Среди известных на настоящий момент блокаторов рецепторов P2Y₁₂ у клопидогрела наиболее широкий спектр клинического применения – он имеет показания к использованию как при хроническом течении ИБС, так и при ее обострениях. Кроме того, при необходимости проведения тройной антитромботической терапии другие представители данного класса (тикагрелор и празугрел) не могут быть использованы, и альтернативы клопидогрелу в этих клинических ситуациях нет.

Однако при ведении пациентов с ИБС необходимо четко понимать, что атеросклероз – это системное заболевание, и развитие симптоматики со стороны коронарных артерий является, как правило, маркером наличия атеросклеротического поражения и в других сосудистых бассейнах. Результаты проспективного исследования PROSPECT [12], посвященного наблюдению за естественным течением атеросклероза у 697 пациентов, переживших ОКС и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), показали, что сердечно-сосудистые осложнения (ССО), развившиеся в течение последующих 3 лет, в равной степени были обусловлены как стенозами коронарных артерий, подвергнутых ЧКВ, так и поражением артерий другой локализации, в том числе и периферических. При этом атеросклеротические заболевания периферических артерий (ЗПА), являясь доказанным маркером высокого риска ССО, зачастую не диагностируются. Результаты скрининговых обследований, проведенных по всему миру, подтверждают информацию о том, что примерно у 20% лиц старше 55 лет имеются различные признаки ЗПА. Заболеваемость ЗПА тесно коррелирует с возрастом и постоянно растет вследствие общего старения населения, как и в случае с ИБС. К настоящему времени только атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей в мире страдают приблизительно 202 млн человек [13].

С целью профилактики развития атеротромботических событий у пациентов с клиническими проявлениями ЗПА современные клинические рекомендации предписывают использовать клопидогрел [14]; у больных со стабильным течением ИБС – низкие дозы аспирина (или в случае его непереносимости – клопидогрел) [3, 4]. Однако, несмотря на широкое соблюдение этих рекомендаций, частота нежелательных ССО остается значительной. В связи с этим неоднократно предпринимались попытки изучения возможности длительного использования в данной когорте больных антикоагулянтов как в качестве монотерапии, так и в сочетании с антитромбоцитарными препаратами. В итоге эффективность антикоагулянтов для вторичной профилактики ССЗ у пациентов с атеросклерозом была доказана, однако их назначение сопровождалось значительным ростом частоты кровотечений [15]. Например, в РКИ WAVE (2006) проводилось сравнительное изучение эффективности и безопасности двух схем лечения – монотерапии АСК и комбинации АСК и варфарина, при этом в соответствии с дизайном исследования терапевтический диапазон международного нормализованного отношения (МНО) составлял 2,0–3,0 [16]. В целом в исследование были включены 2 161 пациент с атеросклерозом сосудов нижних конечностей и/или сонных артерий. Полученные результаты показали, что между сравниваемыми группами не было различий по первичной конечной точке (частота ИМ, инсульта, смерть от ССЗ) или по комбинированной первичной точке (частота ИМ, инсульта, тяжелой ишемии коронарных сосудов или конечностей, требующей неотложного вмешательства, смерти от ССЗ). Однако в группе комбинированной терапии частота угрожающих жизни кровотечений была выше в 3,5 раза в сравнении с группой, получавшей только АСК, включая и внутричерепные кровотечения.

Тем не менее целесообразность использования в лечении атеросклероза не только антитромбоцитарных, но и антикоагулянтных препаратов была обоснована уже давно – еще в конце XX в. было установлено, что у большинства пациентов, перенесших ОКС, длительно сохраняется активация не только тромбоцитарного, но и плазменного звена системы гемостаза [17–19]. Затем было доказано, что хроническая тромбинемия достоверно коррелирует с повышенным риском развития ССО [20]. Позднее было получено достаточное количество данных о высокой эффективности антикоагуляции в профилактике повторного ИМ [21–23].

Однако только после появления результатов исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 [24] комбинированное использование антитромбоцитарных препаратов и специальной дозы антикоагулянта ривароксабана получило глубокое научное подтверждение и вошло в клинические рекомендации для применения в широкой клинической практике. РКИ ATLAS ACS 2-TIMI 51 доказало, что добавление низкой («сосудистой») дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) к стандартной антиагрегантной терапии (АСК и клопидогрел) у больных с синусовым ритмом, перенесших обострение ИБС, является эффективной возможностью улучшить прогноз пациентов высокого атеротром-

ботического риска и снизить вероятность развития у них тромбоза стента, возникновения повторного ИМ и смерти. Таким образом, РКИ ATLAS ACS 2-TIMI 51 позволило говорить о наличии у ривароксабана артериопротективного эффекта, позволяющего улучшать результаты лечения больных атеросклерозом. Эта гипотеза была подтверждена и в РКИ COMPASS [25], которое, как и ATLAS, оценивало 2 дозы ривароксабана (2,5 и 5 мг), но уже у стабильных пациентов.

В исследование COMPASS были включены 27 395 пациентов со стабильным атеросклеротическим поражением артериального русла (доказанные ИБС, ЗПА или их сочетание), которые были рандомизированы в одну из 3 групп:

- ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с АСК 100 мг 1 раз в сутки;
- ривароксабан 5 мг 2 раза в сутки;
- АСК 100 мг 1 раз в сутки.

Комбинированной первичной конечной точкой эффективности была совокупность ИМ, инсульта и смерти от ССЗ. Вторичные конечные точки включали комбинированную конечную точку, состоящую из смертельных исходов, связанных с ИБС, случаев ИМ, ишемического инсульта или острой ишемии конечностей; случаев ИМ, ишемического инсульта, сердечно-сосудистой смерти или острой ишемии конечности, а также общую смертность. Первичной конечной точкой безопасности были крупные кровотечения в соответствии с модифицированным определением Международного общества по тромбозу и гемостазу: смертельное кровотечение и/или клинически выраженное кровотечение в критическую область или орган, включая головной мозг, спинной мозг, глаза, ретроперитонеальное пространство, суставы, перикард или мышцы с развитием компартмент-синдрома, кровотечение в область хирургического вмешательства, требующее проведения повторной операции и/или кровотечения, требующее госпитализации.

Средний срок наблюдения составил 23 мес (максимальный – до 47 мес). Исследование было прекращено досрочно (приблизительно на 1 год раньше) по этическим соображениям в связи с достижением критериев превосходства, запланированных для конечной точки эффективности, и выявлением достоверного превосходства группы комбинированной терапии (ривароксабан 2,5 мг и АСК).

За период наблюдения первичная конечная точка была установлена у 4,1% больных, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК (1-я группа), у 4,9% участников, получавших ривароксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки (2-я группа), и у 5,4% больных, получавших только АСК (3-я группа). При этом между 1-й и 3-й группами были выявлены достоверные различия [отношение рисков (ОР) 0,76; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,66–0,86; $p < 0,001$]. Более того, использование комбинации ривароксабана и АСК позволило уменьшить частоту регистрации большинства вторичных конечных точек и, что очень важно, снизить общую смертность по сравнению со стандартной антитромбоцитарной терапией: 3,4 против 4,1% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71–0,96; $p = 0,01$). Стоит

особо подчеркнуть, что влияния на общую смертность в проводившихся ранее исследованиях различных режимов современной антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеросклероза не выявлено, и РКИ COMPASS – первое, показавшее такой результат.

Крупные кровотечения чаще отмечались в группе комбинации ривароксабана и АСК по сравнению с группой монотерапии АСК (3,1 и 1,9% соответственно; ОР 1,70; 95% ДИ 1,40–2,05; $p < 0,001$), главным образом в связи с различием в частоте тех кровотечений, которые приводили к необходимости пребывания в отделении неотложной помощи или к госпитализации [25]. Различие по крупным кровотечениям было обусловлено в основном кровоизлияниями с локализацией в желудочно-кишечном тракте, в то время как значимых различий по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровоизлияний или симптомных кровотечений в критически важные органы между группами не наблюдалось.

Принципиально важно, что статистика по этим ключевым исходам в исследовании COMPASS согласуется с результатами РКИ ATLAS, и это свидетельствует о выявлении устойчивой закономерности в улучшении результатов лечения при использовании двойного пути блокады тромбообразования в артериальном русле как при остром, так и при стабильном течении ССЗ, и комбинированный низкодозовый режим антитромботической терапии (ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК 100 мг 1 раз в сутки) предпочтительнее, чем существующие стандарты лечения. Следует ожидать, что результаты исследования COMPASS приведут к изменению существующих клинических рекомендаций по ведению пациентов со стабильным течением ССЗ.

До настоящего времени не решены полностью и некоторые аспекты гиполипидемической терапии. Повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) является фактором риска развития и рецидивирования ССЗ, и его коррекция рассматривается как неотъемлемая часть современной схемы ведения пациентов с ССЗ. Целевые значения ЛПНП, которые должны быть достигнуты в процессе лечения, по мере накопления научных данных постепенно снижаются. Действующие рекомендации ESC (2015, 2017) в разделах, касающихся длительного ведения пациентов, перенесших острый ИМ, регламентируют следующие требования к эффективной липидомодифицирующей терапии: уровень ЛПНП должен быть менее 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или снижен не менее чем на 50%, в случае если исходно составлял 1,8–3,5 ммоль/л [3, 4]. Однако в реальной клинической практике далеко не всегда представляется возможным использование максимальных доз статинов, доказавших свою эффективность в снижении риска развития ССЗ, вследствие развития побочных эффектов. Кроме того, несмотря на применение максимально переносимых доз статинов, у части пациентов гиперлипидемия коррекции не поддается.

В 2003 г. был установлен ген, возникновение мутации в котором ассоциируется с наследственной предрасположенностью к семейной гиперхолестеринемии, сопровождающейся ранним развитием ССЗ, а также устойчивостью

к липидоснижающей терапии. Данный ген расположен на коротком плече хромосомы 1 и кодирует функциональную активность печеночного фермента, играющего важную роль в обмене холестерина – пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 – PCSK9). Фермент PCSK9 участвует в деградации рецепторов ЛПНП – главных рецепторов, которые выводят из системного кровотока циркулирующие ЛПНП. При наличии наследственного нарушения активности PCSK9 возрастает, что приводит к уменьшению количества рецепторов ЛПНП и соответственно к повышению концентрации ЛПНП в крови.

Это открытие инициировало активную разработку способов воздействия на PCSK9. Были использованы различные подходы к их блокированию, наиболее эффективным из которых оказалось применение моноклональных антител. Ингибируя связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП, представители данного лекарственного класса увеличивают количество активных рецепторов ЛПНП, что сопровождается снижением концентрации ЛПНП в крови. В России в настоящее время одобрены к использованию два новых лекарственных средства из класса ингибиторов PCSK9 – эволокумаб и алирокумаб, которые показаны для длительного лечения взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина ЛПНП, общего холестерина, холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности, аполипопротеина В, триглицеридов и липопротеина А и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина А-1. Препараты могут применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации со статинами, а также как дополнение к другой липидомодифицирующей терапии, не содержащей статинов.

Согласно результатам РКИ (LAPLACE-2, MENDEL-2, DESCARTES, ODYSSEY program), под воздействием ингибиторов PCSK9 в сравнении с терапией статинами уровень ЛПНП может быть дополнительно снижен на 50–60% [26–33]. Тем не менее подходы к клиническому использованию антагонистов PCSK9 пока еще окончательно не определены, и в качестве целевой группы для их применения в настоящее время рассматриваются пациенты высокого атеротромботического риска, которые не могут достичь целевых показателей ЛПНП при использовании других гиполипидемических препаратов или не переносят необходимых дозировок статинов. Кроме того, влияние препаратов данного класса на ССЗ и смертность вследствие сердечно-сосудистых причин в настоящее время окончательно не определено. Более того, чрезмерная стоимость ингибиторов PCSK9 не оставляет пока возможностей для лечения широкого круга больных.

Сочетанное течение атеросклероза и сахарного диабета (СД) – еще одна клиническая ситуация, требующая особого внимания врачей. Согласно данным L. Guariguata и соавт. (2014), в мире зарегистрировано более 381 млн больных с СД типа 2 [34]. Наиболее частыми осложнениями СД типа 2, негативно влияющими на прогноз паци-

ентов, являются ССЗ и болезни почек, и глобальная цель лечения СД типа 2 – минимизация риска развития микро- и макрососудистых осложнений. В настоящее время существует целый ряд противодиабетических препаратов, но их терапевтическая эффективность нередко сочетается с такими побочными эффектами, как увеличение массы тела или нарастание уровня гипогликемии. Кроме того, действие этих лекарственных средств опосредовано инсулином и зависит от функции β -клеток поджелудочной железы, вследствие чего прогрессирование заболевания и снижение функции β -клеток сопровождаются снижением эффективности медикаментозного лечения. Именно поэтому разработка препаратов с инсулиннезависимым механизмом действия является актуальной задачей и вызывает большой интерес.

Глюкоза не способна самостоятельно проникать через клеточную мембрану, и процессы ее всасывания в кишечнике и реабсорбции в почках протекают с участием натрийзависимых котранспортеров (SGLT – sodium glucose co-transporter). К настоящему времени выделены, клонированы и расшифрованы молекулярные структуры двух котранспортеров глюкозы – SGLT1 и SGLT2. Установлено, что SGLT2 обладает высокой способностью к переносу глюкозы и является основным транспортным белком, задействованным в ее реабсорбции из клубочкового ультрафильтра в кровеносное русло. Разработанные к настоящему времени ингибиторы SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин) снижают концентрацию глюкозы в крови за счет уменьшения ее реабсорбции в проксимальных почечных канальцах, что сопровождается увеличением ее экскреции из организма. Проведенные исследования установили эффективность представителей данного класса в снижении уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c}, массы тела, при этом эпизоды гипогликемии развивались редко.

Эффективность ингибиторов SGLT2 в снижении частоты ССО у пациентов с СД типа 2 была продемонстрирована в целом ряде РКИ (CVD-REAL, CVD-REAL Nordic, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program). РКИ CVD-REAL Nordic (2017), включавшее 91 320 пациентов с СД типа 2, установило преимущества ингибиторов SGLT2 в сравнении с другими сахароснижающими препаратами в уменьшении частоты возникновения сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,53; 95% ДИ 0,40–0,71; $p < 0,0001$), комбинированной конечной точки (смерть вследствие ССО, ИМ, инсульт) (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,87; $p < 0,0001$) и госпитализации вследствие развития декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) (ОР 0,70; 95% ДИ 0,61–0,81; $p < 0,0001$) [35]. Наблюдательное исследование CVD-REAL (2017), включавшее 309 056 больных с СД типа 2, показало достоверное уменьшение частоты госпитализации вследствие декомпенсации ХСН (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51–0,73; $p < 0,001$) на фоне применения ингибиторов SGLT2 [36]. Тем не менее из 3 препаратов данного лекарственного класса только эмпаглифлозин входит в рекомендации ESC (2016) по ведению пациентов с ХСН (доказанность: класс IIa, уровень В) [37]. Данный препарат по результатам EMPA-REG OUTCOME (2015) показал снижение смертности от ССЗ на

38% и частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 35% у пациентов с СД типа 2 с высоким риском развития ССО [38]. Высокая стоимость данных препаратов может ограничивать их внедрение в широкую клиническую практику.

Таким образом, несмотря на успехи современной кардиологии, сопровождающиеся неуклонным снижением сердечно-сосудистой смертности, некоторые вопросы долгосрочного ведения пациентов с атеросклеротиче-

ским поражением сосудов остаются неясными. Реальное улучшение прогноза жизни таких больных зависит от целого ряда мер воздействия – как немедикаментозных, так и медикаментозных. Появление новых лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность и безопасность в больших клинических исследованиях, открывает новые возможности влияния на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и выживаемости в данной популяции больных.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Павлова Татьяна Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального развития ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: ptvsam63@mail.ru

Дупляков Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального развития ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: duplyakov@yahoo.com

Воронцова Софья Александровна – ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального развития ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

E-mail: leushkina.sonia@yandex.ru

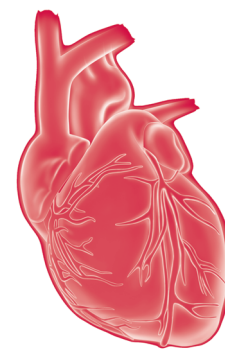
Гусева Галина Николаевна – заведующая отделением клинической фармакологии ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

E-mail: guseva.gn@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Cardiovascular Diseases Fact Sheet. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. (date of access May 2017)
2. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016; 37 (42): 3232–45.
3. Roffi M., Patrono C., Collet J.-P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37 (3): 267–315.
4. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2018; 39 (2): 119–77.
5. McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J.* 2002; 324: 71–86.
6. Ridker P.M., Manson J.E., Gaziano J.M., et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1991; 114 (10): 835–9.
7. Juul-Moller S., Edvardsson N., Jahnmatz B., et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet.* 1992; 340 (8833): 1421–5.
8. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet.* 1988; 2 (8607): 349–60.
9. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996; 348 (9038): 1329–39.
10. Mehta S.R., Yusuf S., et al. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J.* 2000; 21 (24): 2033–41.
11. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 1607–21.
12. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., et al. PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 364 (3): 226–35.
13. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I., Aboyans V., et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013; 382: 1329–40.
14. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral

- Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology and of the European Society for Vascular Surgery. *Eur Heart J*. 2017 Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095. [Epub ahead of print].
15. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G., et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J*. 2006; 27 (5): 519–26.
 16. WAVE-Investigators. The effects of oral anticoagulants in patients with peripheral arterial disease: rationale, design, and baseline characteristics of the Warfarin and Antiplatelet Vascular Evaluation (WAVE) trial, including a meta-analysis of trials. *Am Heart J*. 2006; 151 (1): 1–9.
 17. Bauer K.A., Rosenberg R.D. The pathophysiology of prothrombotic states in humans: insight gained from studies using markers of hemostatic system activation. *Blood*. 1987; 70: 343–50.
 18. Merlini P.A., Bauer K.A., Oltrona L., et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation*. 1994; 90: 61–8.
 19. Merlini P.A., Ardissino D., Rosenberg R.D., et al. In vivo thrombin generation and activity during and after intravenous infusion of heparin or recombinant hirudin in patients with unstable angina pectoris. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 2162–6.
 20. Ardissino D., Merlini P.A., Bauer K.A., Galvani M., et al. Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes. *Blood*. 2003; 102: 2731–5.
 21. Anand S.S., Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA*. 1999; 282: 2058–67.
 22. Abdelnoor M., Smith P., Erikssen J., Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002; 347 (13): 969–74.
 23. Wallentin L., Wilcox R.G., Weaver W.D., et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 362 (9386): 789–97.
 24. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366 (1): 9–19.
 25. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377 (14): 1319–30. doi: 10.1056/NEJMoa1709118. Epub 2017 Aug 27.
 26. 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; 311 (18): 1870–82.
 27. Koren M.J., Lundqvist P., Bolognese M., et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (23): 2531–40.
 28. 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; 117 (8): 731–41.
 29. Kereiakes D.J., Robinson J.G., Cannon C.P., et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*. 2015; 169 (6): 906–15.e13.
 30. Moriarty P.M., Thompson P.D., Cannon C.P., et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015; 9 (6): 758–69.
 31. Robinson J.G., Colhoun H.M., Bays H.E., et al. Efficacy and safety of alirocumab as add-on therapy in high-cardiovascular-risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with atorvastatin (20 or 40 mg) or rosuvastatin (10 or 20 mg): design and rationale of the ODYSSEY OPTIONS studies. *Clin Cardiol*. 2014; 37 (10): 597–604.
 32. Kastelein J.J., Robinson J.G., Farnier M., et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014; 28 (3): 281–9.
 33. Stroes E., Guyton J.R., Lepor N., et al. Efficacy and safety of alirocumab 150 mg every 4 weeks in patients with hypercholesterolemia not on statin therapy: the ODYSSEY CHOICE II study. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5 (9): 1–37.
 34. Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I., et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103 (2): 137–49.
 35. Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z., et al. CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors). *Circulation*. 2017; 136 (3): 249–59.
 36. Birkeland K.I., Jorgensen M.E., Carstensen B., et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5 (9): 709–17.
 37. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377 (7): 644–57.
 38. Ponikowski P., Voors A., Anker S., et al. A 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; 27: 2129–200.
 39. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373 (22): 17–28.



Ренопротективное действие статинов

Кошелева Н.А.^{1, 2},
Мельдина Ю.Н.¹,
Ребров А.П.¹

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России
² ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов

Статины – препараты, применяющиеся для лечения гиперлипидемии. Помимо гиполипидемического действия, статины обладают противовоспалительным и антиоксидантным эффектами, влияют на функцию эндотелия, уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, снижают агрегацию тромбоцитов. Именно эти эффекты обуславливают возможность более широкого применения статинов, в частности ренопротекции. Имеются данные о положительном влиянии статинов на функцию почек при хронической болезни почек и остром почечном повреждении. Представлен обзор литературы, освещающий аргументы за и против применения статинов для профилактики и лечения этих состояний.

Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 2. С. 15–21.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-12002

Статья поступила в редакцию: 16.04.2018. Принята в печать: 25.05.2018.

Ключевые слова:

статины, хроническая болезнь почек, острое почечное повреждение, контраст-индуцированная нефропатия

Renoprotective effects of statins

Kosheleva N.A.^{1, 2}, Mel'dina Yu.N.¹, Rebrov A.P.¹

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University
² Regional Clinical Hospital, Saratov

Statins are used for treating hyperlipidemia. Apart from cholesterol-lowering effects, statins possess anti-inflammatory and antioxidant action, affect endothelial function, reduce vessel smooth muscle cell proliferation and thrombocyte aggregation. Those effects provide the possibility of wider application of statins, particularly renoprotection. There is evidence of a positive effect of statins on kidney function in chronic kidney disease and acute kidney injury. We present a review of the literature highlighting the arguments for and against the use of statins for the prevention and treatment of these conditions.

Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (2): 15–21.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-12002

Received: 16.04.2018. Accepted: 25.05.2018.

Keywords:

statins, chronic kidney disease, acute kidney injury, contrast-induced nephropathy

Статины – препараты, применяющиеся для лечения гиперлипидемии. Механизм действия статинов заключается в селективном конкурентном ингибировании фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А в мевалоновую кислоту. Однако помимо снижения уровня холестерина они обладают множеством других свойств. Статины оказывают противовоспалительный и антиоксидантный эффекты. Они влияют на функцию эндотелия, уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток мелких сосудов, снижают агрегацию тромбоцитов и стабилизируют атеросклеротические бляшки. Именно эти эффекты обуславливают возможность более широкого применения статинов, в частности нефропротекции при различных состояниях.

Статины могут проявлять нефропротективное действие как за счет гиполипидемического действия, так и за счет других механизмов. В исследованиях на животных продемонстрировано, что дислипидемия негативно влияет на клетки мезангия, эндотелиальные клетки почечного клубочка и подоциты. Липопротеиды низкой плотности стимулируют продукцию матриксных протеинов и синтез

провоспалительных цитокинов, что может привести к гломерулосклерозу. Высокие уровни липопротеидов низкой плотности и триглицеридов ассоциируются с прогрессирующим почечной дисфункцией [1].

В то же время мевалонат в организме является предшественником не только холестерина, но и так называемых изопреноидов, к которым относятся фарнезил пирофосфат, геранилгеранил пирофосфат и другие вещества. Изопреноиды участвуют в посттрансляционной модификации и активации белков, обеспечивающих межклеточное взаимодействие, пролиферацию и дифференцировку клеток, миелинизацию, изменение цитоскелета и эндцитоз. Часть этих белков контролирует пролиферацию, адгезию и сократимость гладкомышечных клеток сосудов, вовлечена в образование свободных радикалов; стимулирует образование эндотелина-I и ангиотензина-II, а также оказывают провоспалительное действие. За счет блокировки изопренилирования белков и, соответственно, их функции статины оказывают антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, вызывают накопление оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках, расслабление гладкомышечных клеток сосудов [2].

Был проведен ряд клинических исследований воздействия статинов на прогрессирование хронической болезни почек (ХБП). Распространенность ХБП в популяции высока: в России она составляет 16% среди лиц трудоспособного возраста и 36% среди лиц старше 60 лет, причем она значительно выше у лиц, имеющих сердечно-сосудистые заболевания [3]. По величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выделяют 5 стадий ХБП. Кроме того, большое значение придается альбуминурии (суточная протеинурия 30–300 мг/сут) и протеинурии (суточная протеинурия >300 мг/сут), которые являются независимыми факторами риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний. Альбуминурия/протеинурия являются более ранним признаком повреждения почек, чем снижение СКФ, и поэтому ее лечение снижает риск развития терминальной ХБП, сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности.

Показано, что статины замедляют прогрессирующее снижение СКФ и уменьшают альбуминурию у больных сахарным диабетом [4]. В проспективном рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании PLANET I, оценивающим эффект от приема аторвастатина (80 мг/сут) и розувастатина (10 и 40 мг/сут) на протеинурию и СКФ у больных сахарным диабетом типа 2 и дислипидемией в течение 1 года наблюдения, обнаружено, что аторвастатин значительно уменьшал протеинурию, в отличие от розувастатина [5]. Другие исследования также указывают на отсутствие эффекта от приема розувастатина [6] и ловастатина [7] на протеинурию. Результаты проспективного исследования влияния аторвастатина на протеинурию и почечную функцию как дополнения лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/антагонистами рецептора ангиотензина-I (АРА) у больных ХБП показали снижение уровня протеинурии и потери почечной функции в течение 1 года наблюдения у больных, получающих аторвастатин [8]. Также получены данные о положительном влиянии комбинации симвастина и иАПФ/АРА на степень протеинурии [9]. Эти исследования позволяют предположить, что нефропротекция свойственна не всему классу статинов, а конкретному препарату, и возможно, проявляется только при дополнении лечения иАПФ/АРА.

Однако метаанализ исследований влияния статинов на почечную функцию показал: хотя прием статинов в целом ассоциируется с замедлением прогрессирования ХБП, именно интенсивное лечение (прием аторвастатина 40–80 мг/сут и розувастатина 20–40 мг/сут) существенно замедляет снижение СКФ. Никакого влияния на снижение степени протеинурии не обнаружено [10]. По результатам другого аналогичного метаанализа, статины могут уменьшать альбуминурию, но не влияют на протеинурию и снижение СКФ у больных диабетической нефропатией [11]. По данным еще одного метаанализа РКИ, включающего 143 888 пациентов с ХБП, статины не снижали риск развития острого повреждения почек (ОПП) у больных ХБП, но могли несколько снижать степень протеинурии и замедлять прогрессирующее снижение СКФ [12].

Еще одной областью применения статинов, вызывающей большой интерес исследователей, являются профилактика и лечение ОПП. Вне зависимости от особенностей пациента и причин, вызвавших ОПП, оно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью. Наиболее частыми причинами бывают сепсис, критическое состояние, циркуляторный шок, ожоги, травмы, операции на сердце, крупные некардиохирургические оперативные вмешательства, применение нефротоксических лекарственных препаратов и веществ, а также рентгеноконтрастных веществ [13]. Однако вероятность развития ОПП при воздействии одного и того же причинного фактора различна для разных индивидуумов и зависит от наличия факторов риска, специфичных для каждого конкретного воздействия. Наиболее общими факторами риска являются дегидратация, гипоальбуминемия, пожилой возраст (старше 75 лет), женский пол, наличие хронической болезни почек. Все они предрасполагают к развитию ОПП при кардиохирургических вмешательствах, применении нефротоксических и рентгеноконтрастных препаратов. Более специфичны для кардиохирургического вмешательства сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, систолическая дисфункция левого желудочка (ФВ <35%), застойная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, атеросклероз периферических сосудов, атеросклеротическое поражение левой коронарной артерии. К развитию контраст-индуцированной нефропатии, кроме перечисленных выше, предрасполагают сахарный диабет, систолическая дисфункция левого желудочка (ФВ <35%), а также множественная миелома [14].

ОПП является частым осложнением кардиохирургических вмешательств, особенно проведенных в условиях искусственного кровообращения: по результатам различных исследований, развивается у 1–50% пациентов, в зависимости от критериев диагностики ОПП и характера оперативного вмешательства [15]. Действие статинов, вероятно, заключается в подавлении воспалительного процесса в послеоперационном периоде. Действительно, у пациентов, принимающих статины, обнаружен более низкий уровень С-реактивного белка, ФНО α , миелопероксидазы, провоспалительных IL-1, IL-6 и IL-8 и более высокий уровень противовоспалительного IL-10 [16]. Некоторые исследования показали снижение риска развития ОПП у пациентов, подвергшихся кардиохирургическому вмешательству. Так, метаанализ 17 исследований, включающий 18 684 пациента, принимающих статины, и 24 033 пациента, их не принимающих, показал, что статины снижают частоту ОПП среди пациентов, не имеющих факторов высокого риска, а также снижают смертность при развившемся ОПП [16]. Однако другие исследования эти данные не подтверждают.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Billings и соавт. различий по частоте развития ОПП между пациентами, получающими статины и плацебо, не выявлено. Исследование включало 615 пациентов, 199 ранее не принимали статины и 416 уже получали статины. Все пациенты были поде-

лены на 2 группы: получающих аторвастатин и плацебо. Среди всех участников ($n=615$) ОПП развилось у 64 из 308 (20,8%) в группе аторвастатина и у 60 из 307 (19,5%) в группе плацебо ($p=0,75$). Среди пациентов, впервые получающих статины ($n=199$), ОПП возникло у 22 из 102 (21,6%) в группе аторвастатина и у 13 из 97 (13,4%) в группе плацебо ($p=0,15$). Среди пациентов, уже принимавших статины ($n=416$), ОПП развилось у 42 из 206 (20,4%) в группе аторвастатина и у 47 из 210 (22,4%) в группе плацебо ($p=0,63$). При этом комиссия по контролю безопасности исследования прекратила исследование среди пациентов, впервые получающих статины и имеющих хроническую болезнь почек, в связи с более частым развитием у них ОПП [17]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), включающем 200 пациентов, подвергшихся операции на клапанах сердца, различий по частоте ОПП и исходов между группами пациентов, которым был периоперационно назначен аторвастатин, и пациентов, получивших плацебо, не выявлено [18].

В недавно опубликованных результатах метаанализов также не подтверждается эффективность статинов для профилактики ОПП при кардиохирургических вмешательствах. Так, в метаанализе, проведенном Putzu и соавт., в который включено 23 РКИ 5102 пациентов, на основании исследований с низким риском систематической ошибки показано, что назначение статинов связано с достоверно более высоким риском ОПП. При включении в метаанализ исследований с высоким и средним риском систематической ошибки никакого эффекта от назначения статинов не обнаружено [19]. В другом метаанализе РКИ, включающем 8 исследований и 3204 пациента, было показано, что группа пациентов, получающих статины, и группа контроля не различались по частоте ОПП, необходимости проведения заместительной почечной терапии, длительности пребывания в отделении интенсивной терапии, длительности госпитализации и госпитальной летальности [20]. Также по результатам метаанализа РКИ, в которых изучались различные методы профилактики ОПП при кардиохирургических вмешательствах, статины не показали никакой эффективности [21].

Наконец, рабочая группа по профилактике ОПП Европейского общества интенсивной терапии провела анализ публикаций, посвященных стратегии профилактики и лечения ОПП при различных состояниях (хирургические вмешательства, критическое состояние, сепсис, шок, применение нефротоксических и рентгеноконтрастных средств) в отделении интенсивной терапии, с 1966 г. по март 2017 г. По экспертному заключению рабочей группы, применение статинов для профилактики ОПП при кардиохирургических вмешательствах не рекомендовано (уровень доказательности 1А) [22].

ОПП при крупных некардиохирургических вмешательствах возникает реже, чем при кардиохирургических, и чаще развивается при общехирургических и торакальных операциях [23]. По результатам популяционного ретроспективного исследования, проведенного в Канаде, включающего 213 347 пациентов старшего возраста, у которых были проведены плановые крупные операции

с 1998 г. по 2008 г., ОПП развилось у 1,9% пациентов в течение 14 сут после операции. 32% пациентов до операции принимали статины; у этих пациентов частота ОПП была на 16% меньше, им реже требовалось проведение острого гемодиализа [24]. В другом ретроспективном исследовании при анализе медицинской документации 28 508 пациентов, перенесших плановое некардиохирургическое вмешательство с 2004 г. по 2010 г., ОПП установлено у 361 из 4805 (7,5%) пациентов, принимающих статины, и у 1377 из 23 703 (5,8%) пациентов, их не принимающих. Однако при сопоставлении двух групп (4172 пары) достоверных различий между группами по частоте развития ОПП, необходимости в заместительной почечной терапии и госпитальной летальности не выявлено [25]. По результатам метаанализа 5 РКИ и 19 ретроспективных исследований, включающих 989 173 пациента, перенесших крупные хирургические операции, 112 840 (11,41%) из них принимали статины до операции, прием статинов снижает риск развития ОПП в послеоперационном периоде, в том числе ОПП, требующего проведения заместительной почечной терапии. Однако при ограничении метаанализа РКИ, эффективность статинов не показана [26]. В связи с неоднозначностью результатов авторы указывают на необходимость проведения дальнейших исследований.

Достаточно часто ОПП осложняет применение рентгеноконтрастных веществ в связи с их широким использованием в медицинской практике для проведения ангиографии, исследования мочевыводящих путей, компьютерной томографии с контрастированием. Они являются причиной так называемой контраст-индуцированной нефропатии (КИН), представляющей собой внезапное ухудшение почечной функции, возникающее в течение 48–72 ч после исследования при исключении других факторов. КИН, являясь кратковременным нарушением почечной функции, ассоциируется с худшим долгосрочным прогнозом и высокой летальностью [27]. В проспективном когортном исследовании, включающем 980 пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, КИН развилась у 69 (7%) пациентов. Далее пациентов наблюдали в течение 8 лет. Показано, что КИН является сильным независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и кардиоваскулярной смертности, а также ассоциируется с развитием ХБП и снижением СКФ [28].

В соответствии с рекомендациями KDIGO, основными способами профилактики КИН являются адекватная внутривенная инфузия изотонических кристаллоидов и введение минимально возможных доз изотонических и низкоосмолярных рентгеноконтрастных веществ. В рекомендациях приводятся 2 исследования, касающиеся применения статинов, но на момент публикации рекомендаций данные о применении статинов для профилактики КИН были ограничены [14]. В российских рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению КИН указаны исследования, демонстрирующие эффективность краткосрочного применения высоких доз статинов для предупреждения КИН при ангиографии коронарных и периферических артерий, чрескожной коронарной реваскуляризации [29]. Проведено множество исследований, посвященных при-

менению статинов для профилактики КИН, сравнительной эффективности конкретных препаратов, низких и высоких доз, необходимой длительности применения. В целом большинство исследований показывают, что назначение коротких курсов статинов в высоких дозах перед процедурой, требующей введение контраста, эффективно для предотвращения КИН. Так, в РКИ, проведенном в Китае, в котором приняли участие 2998 пациентов, имеющих сахарный диабет 2-го типа и хроническую болезнь почек, подвергающихся ангиографии, среди пациентов, получивших розувастатин в дозе 10 мг в течение 5 сут, частота КИН была ниже, чем среди пациентов, получивших плацебо (2,3 и 3,9% соответственно, $p < 0,01$) [30].

Актуальна проблема профилактики КИН после экстренного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), так как именно экстренное ЧКВ является общепринятой стратегией ведения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Исследование PRATO-ACS (Протективное действие розувастатина и двойной антитромбоцитарной терапии на контраст-индуцированное ОПП и повреждение миокарда у пациентов с ОКС) показало эффективность периоперационного назначения розувастатина. Участники исследования (504 пациента с ОКС без подъема сегмента ST, ранее не получавшие статины) были случайным образом разделены на 2 группы, в 1-й пациенты получали 40 мг розувастатина при поступлении, затем 20 мг ежедневно, во 2-й группе статины пациенты не получали. Частота развития ОПП в 1-й группе была существенно ниже (6,7 и 15,1% соответственно, $p = 0,003$), частота развития сердечно-сосудистых и почечных событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, необходимость в гемодиализе и постоянное почечное повреждение) в течение 30 сут также была ниже в 1-й группе (3,6 и 7,9% соответственно, $p = 0,036$) [31]. При дальнейшем анализе результатов исследования выяснилось, что частота развития КИН была выше среди пациентов 75 лет и старше, и в этой подгруппе розувастатин также оказался эффективен для предотвращения КИН [32]. Эффективность статинов для профилактики КИН при ОКС подтверждается результатами метаанализа.

Данные РКИ подтверждаются результатами метаанализов. В метаанализе 21 РКИ, включающего 7746 пациентов, показано, что кратковременное применение статинов при проведении коронарографии/ЧКВ ассоциируется с более низким риском развития КИН, с более низким уровнем креатинина и высокой СКФ. Статины также эффективны для пациентов, которым препараты данной группы назначены впервые, и для пациентов высокого риска [33]. В метаанализе 14 РКИ установлено, что среди пациентов, получивших короткий курс статинов, частота развития КИН после коронарографии или ЧКВ значительно меньше, чем среди пациентов, получивших плацебо (3,7 и 8,3%, $p \leq 0,00001$) [34].

Эффективность статинов оказалась зависимой от дозы, но не от конкретного препарата. Несмотря на то что в эксперименте на крысах продемонстрированы некоторые различия в действии аторвастатина и розувастатина [35], на практике они равно эффективны для

предотвращения КИН [36, 37]. Недавно опубликованы результаты метаанализа 15 РКИ, в которых изучалась эффективность розувастатина для предотвращения КИН. Среди 2673 пациентов, перенесших ангиографию, выделены группы, получавшие розувастатин в низких, средних (20 мг) и высоких дозах (40 мг), а также группа плацебо. Частота КИН в группах средних и высоких доз оказалась на 55% ниже, чем в группе низких доз и группе плацебо. Кроме того, дальнейший анализ показал, что статины также эффективны для профилактики КИН у пациентов с ХБП, сахарным диабетом и при ОКС [38].

Один из крупнейших метаанализов исследований, касающихся профилактики КИН после коронароангиографии, был проведен Giasorro и соавт. [39]. Он включал 128 исследований и 28 240 пациентов и показал, что среди всех исследуемых стратегий по сравнению с внутривенной инфузией кристаллоидов с достоверно более низким риском развития КИН ассоциируется только применение статинов [39].

Рабочая группа по профилактике ОПП Европейского общества интенсивной терапии на основании анализа публикаций заключила, что применение коротких курсов аторвастатина и розувастатина возможно для профилактики КИН среди пациентов высокого риска (уровень доказательности 2B) [21].

Однако некоторые данные указывают на неоднозначное действие статинов на почечную функцию. В ретроспективном когортном исследовании, в котором сравнивали пациентов, принимающих статины в течение длительного времени и не принимающих статины, риск развития ОПП и ХБП оказался выше среди первых [40]. Кроме того, при назначении статинов необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия. Например, в популяционном исследовании, проведенном в Тайване, обнаружена более высокая частота развития ОПП среди пациентов, получающих одновременно статины, метаболизируемые цитохромом CYP3A4 (ловастатин, симвастатин, аторвастатин), и блокаторы кальциевых каналов, ингибирующие цитохром [41]. Имеются также сообщения о непосредственном нефротоксическом действии статинов. В литературе описаны несколько случаев возникновения тубулоинтерстициального нефрита при приеме высоких доз статинов, но изменения в почках были обратимы, и почечная функция восстанавливалась полностью при отмене препаратов [42].

Таким образом, статины не только снижают уровень холестерина в крови и играют важнейшую роль при профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, но и обладают рядом эффектов, не связанных с непосредственным гиполипидемическим действием. Однако, несмотря на то что экспериментально получено много данных о разнообразных положительных эффектах статинов, на практике возможности ренопротективного действия статинов ограничены. Не ясно, оказывают ли статины позитивное действие на почечную функцию у больных ХБП. Данные о возможной профилактике ОПП также противоречивы. Пре- и периоперационное назначение статинов при кардиохирургических вмеша-

тельствах неэффективно и у некоторых групп пациентов даже может провоцировать ОПП, а снижение частоты ОПП при некардиохирургических вмешательствах не подтверждается данными РКИ. Тем не менее статины могут использоваться для предотвращения КИН при про-

ведении ангиографии, хотя в этой области данные также неоднозначны. Все это указывает на недостаток данных и необходимость проведения дальнейших исследований для определения, могут ли статины оказывать ренопротективное действие.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кошелева Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая отделением неотложной кардиологии ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов
 E-mail: kosheleva2009@yandex.ru

Мельдина Юлия Николаевна – аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России
 E-mail: julia_meldina@inbox.ru

Ребров Андрей Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

ЛИТЕРАТУРА

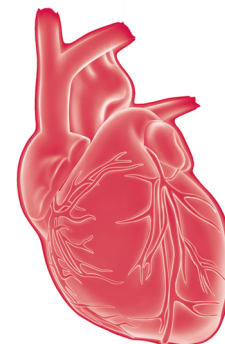
1. Baradaran A., Hasanpour Z., Rafieian-Kopaei M. An update on renoprotective and nephrotoxicity of statins // *Ann. Res. Antioxid.* 2016. Vol. 1, N 2.
2. Bedi O., Dhawan V., Sharma P.L., Kumar P. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design // *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 2016. Vol. 389, N 7. P. 695–712.
3. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. СПб.: Левша, 2012.
4. Athyros V.G., Katsiki N., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Statins can improve proteinuria and glomerular filtration rate loss in chronic kidney disease patients, further reducing cardiovascular risk. Fact or fiction? // *Expert Opin. Pharmacother.* 2015. Vol. 16, N 10. P. 1449–1461.
5. de Zeeuw D., Anzalone D.A., Cain V.A., Cressman M.D. et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. Vol. 3, N 3. P. 181–190.
6. Alsheikh-Ali A.A., Ambrose M.S., Kuvin J.T., Karas R.H. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis // *Circulation.* 2005. Vol. 111, N 23. P. 3051–3057.
7. Sadighi A., Safa J., Vatankhah A.M., Ghorashi S. et al. Short-term effects of lovastatin therapy on proteinuria of type 2 diabetic nephropathy: a clinical trial study // *Niger. Med. J.* 2016. Vol. 57, N 5. P. 253–259.
8. Bianchi S., Bigazzi R., Caiazza A., Campese V.M. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 41, N 3. P. 565–570.
9. Satirapoj B., Promrattanakun A., Supasyndh O., Choovichian P. The effects of simvastatin on proteinuria and renal function in patients with chronic kidney disease // *Int. J. Nephrol.* 2015. Vol. 2015. Article ID 485839. 6 p.
10. Sanguankeo A., Upala S., Cheungpasitporn W., Ungprasert P. et al. Effects of statins on renal outcome in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, N 7. 13 p. doi: 10.1371/journal.pone.0132970.
11. Qin X., Dong H., Fang K., Lu F. The effect of statins on renal outcomes in patients with diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017. Vol. 33, N 6. Epub 2017 May 5.
12. Su X., Zhang L., Lv J., Wang J. et al. Effect of statins on kidney disease outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Kidney Dis.* 2016. Vol. 67, N 6. P. 881–892.
13. Honore P.M., Jacobs R., Hendrickx I., De Waele E. et al. Statins and the kidney: friend or foe? // *Blood Purif.* 2017. Vol. 43, N 1–3. P. 91–96.
14. Клинические практические рекомендации KDIGO по острому почечному повреждению // *Нефрология и диализ.* 2014. Т. 16, № 4. С. 1–155.
15. Hertzberg D., Rydén L., Pickering J.W., Sartipy U. et al. Acute kidney injury – an overview of diagnostic methods and clinical management // *Clin. Kidney J.* 2017. Vol. 10, N 3. P. 323–331.
16. Li M., Zou H., Xu G. The prevention of statin against AKI and mortality following cardiac surgery: a meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 222, N 1. P. 260–266.
17. Billings F.T., Hendricks P.A., Schildcrout J.S., Shi Y. et al. High-dose perioperative atorvastatin and acute kidney injury following cardiac surgery: a randomized clinical trial // *JAMA.* 2016. Vol. 315, N 9. P. 877–888.
18. Park J.H., Shim J.K., Song J.W., Soh S. et al. Effect of atorvastatin on the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery: a randomized, placebo-controlled trial // *Intensive Care Med.* 2016. Vol. 42, N 9. P. 1398–1407.
19. Putzu A., Capelli B., Belletti A., Cassina T. et al. Perioperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Crit. Care.* 2016. Vol. 20, N 1. 14 p. doi: 10.1186/s13054-016-1560-6.
20. Zhao B.C., Shen P., Liu K.X. Perioperative statins do not prevent acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2017. Vol. 31, N 6. P. 2086–2092. doi: 10.1053/j.jvca.2017.04.038. Epub 2017 Apr 21.
21. Chen X., Huang T., Cao X., Xu G. Comparative efficacy of drugs for preventing acute kidney injury after cardiac surgery: a network meta-analysis // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2018. Vol. 18, N 1. P. 49–58. doi: 10.1007/s40256-017-0245-0. Epub 2017 Aug 17.
22. Joannidis M., Druml W., Forni L.G., Groeneveld A.B.J. et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine // *Intensive Care Med.* 2017. Vol. 43, N 6. P. 730–749.

23. Grams M.E., Sang Y., Coresh J., Ballew S. et al. Acute kidney injury after major surgery: a retrospective analysis of Veterans Health Administration data // *Am. J. Kidney Dis.* 2016. Vol. 67, N 6. P. 872–880.
24. Molnar A.O., Coca S.G., Devereaux P.J., Jain A.K. et al. Statin use associates with a lower incidence of acute kidney injury after major elective surgery // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22, N 5. P. 939–946.
25. Argalious M.Y., Dalton J.E., Sreenivasalu T., O'Hara J. et al. The association of preoperative statin use and acute kidney injury after noncardiac surgery // *Anesth. Analg.* 2013. Vol. 117, N 4. P. 916–923.
26. Pan S.Y., Wu V.C., Huang T.M., Chou H.C. et al.; NSARF group. Effect of preoperative statin therapy on postoperative acute kidney injury in patients undergoing major surgery: systemic review and meta-analysis // *Nephrology (Carlton)*. 2014. Vol. 19, N 12. P. 750–763.
27. Andreucci M., Faga T., Serra R., De Sarro G. et al. Update on the renal toxicity of iodinated contrast drugs used in clinical medicine // *Drug Healthc. Patient Saf.* 2017. Vol. 9. P. 25–37.
28. Andreis A., Budano C., Levis M., Garrone P. et al. Contrast-induced kidney injury: how does it affect long-term cardiac mortality? // *J. Cardiovasc. Med.* 2017. Vol. 18, N 11. P. 908–915.
29. Волгина Г.В., Козловская Н.Н., Щекочихин Д.Ю. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии. 2013.
30. Han Y., Zhu G., Han L., Hou F. et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63, N 1. P. 62–70.
31. Leoncini M., Toso A., Maioli M., Tropeano F. et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63, N 1. P. 71–79.
32. Tropeano F., Leoncini M., Toso A., Maioli M. et al. Impact of rosuvastatin in contrast-induced acute kidney injury in the elderly: post Hoc analysis of the PRATO-ACS trial // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2016. Vol. 21, N 2. P. 159–166.
33. Li H., Wang C., Liu C., Li R. et al. Efficacy of short-term statin treatment for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography/percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of 21 randomized controlled trials // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2016. Vol. 16, N 3. P. 201–219.
34. Wang N., Qian P., Yan T.D., Phan K. Periprocedural effects of statins on the incidence of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and trial sequential analysis // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 206. P. 143–152.
35. Wang X.L., Zhang T., Hu L.H., Sun S.Q. et al. Comparison of effects of different statins on contrast-induced acute kidney injury in rats: histopathological and biochemical findings // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017. Article ID 6282486. Epub 2017 Jan 24.
36. Giacoppo D., Capodanno D., Capranzano P., Aruta P. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of preprocedural statin administration for reducing contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary catheterization // *Am. J. Cardiol.* 2014. Vol. 114, N 4. P. 541–548.
37. Liu Y.H., Liu Y., Duan C.Y., Tan N. et al. Statins for the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography/percutaneous interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 20, N 2. P. 181–192.
38. Liang M., Yang S., Fu N. Efficacy of short-term moderate or high-dose rosuvastatin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 15 randomized controlled trials // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96, N 27. Article ID e7384. doi: 10.1097/MD.0000000000007384.
39. Giacoppo D., Gargiulo G., Buccheri S., Aruta P. et al. Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures: evidence from a hierarchical Bayesian network meta-analysis of 124 trials and 28 240 patients // *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2017. Vol. 10, N 5. P. 541–548.
40. Acharya T., Huang J., Tringali S., Frei C.R. et al. Statin use and the risk of kidney disease with long-term follow-up (8.4-year study) // *Am. J. Cardiol.* 2016. Vol. 117, N 4. P. 647–655.
41. Wang Y.C., Hsieh T.C., Chou C.L., Wu J.L. et al. Risks of adverse events following coprescription of statins and calcium channel blockers: a nationwide population-based study // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, N 2. Article ID e2487. doi: 10.1097/MD.0000000000002487.
42. Ward F.L., John R., Bargman J.M., McQuillan R.F. Renal tubular toxicity associated with rosuvastatin therapy // *Am. J. Kidney Dis.* 2017. Vol. 69, N 3. P. 473–476.

REFERENCES

1. Baradaran A., Hasanpour Z., Rafieian-Kopaei M. An update on renoprotective and nephrotoxicity of statins. *Ann Res. Antioxid.* 2016; 1 (2).
2. Bedi O., Dhawan V., Sharma P.L., Kumar P. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2016; 389 (7): 695–712.
3. National references. Chronic illness of kidneys: basic principles of screening, diagnostics, prophylaxis and approaches to treatment. Saint Petersburg: Levsha, 2012. (in Russian)
4. Athyros V.G., Katsiki N., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Statins can improve proteinuria and glomerular filtration rate loss in chronic kidney disease patients, further reducing cardiovascular risk. Fact or fiction? *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16 (10): 1449–61.
5. de Zeeuw D., Anzalone D.A., Cain V.A., Cressman M.D., et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3 (3): 181–90.
6. Alsheikh-Ali A.A., Ambrose M.S., Kuvin J.T., Karas R.H. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis // *Circulation.* 2005; 111 (23): 3051–7.
7. Sadighi A., Safa J., Vatankhah A.M., Ghorashi S., et al. Short-term effects of lovastatin therapy on proteinuria of type 2 diabetic nephropathy: a clinical trial study. *Niger Med J.* 2016; 57 (5): 253–9.
8. Bianchi S., Bigazzi R., Caiazza A., Campese V.M. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41 (3): 565–70.
9. Satirapoj B., Promrattanakun A., Supasyndh O., Choovichian P. The effects of simvastatin on proteinuria and renal function in patients with chronic kidney disease. *Int J Nephrol.* 2015; 2015: 485839. 6 p.
10. Sanguaneko A., Upala S., Cheungpasitporn W., Ungprasert P., et al. Effects of statins on renal outcome in chronic kidney disease

- patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (7): 13 p. doi: 10.1371/journal.pone.0132970.
11. Qin X., Dong H., Fang K., Lu F. The effect of statins on renal outcomes in patients with diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017; 33 (6). Epub 2017 May 5.
 12. Su X., Zhang L., Lv J., Wang J., et al. Effect of statins on kidney disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67 (6): 881–92.
 13. Honore P.M., Jacobs R., Hendrickx I., De Waele E., et al. Statins and the kidney: friend or foe? *Blood Purif*. 2017; 43 (1–3): 91–6.
 14. Clinical practice guidelines KDIGO for acute kidney injury. *Nefrologiya i dializ [Nephrology and dialysis]*. 2014; 16 (4): 1–155. (in Russian)
 15. Hertzberg D., Ryd n L., Pickering J.W., Sartipy U., et al. Acute kidney injury – an overview of diagnostic methods and clinical management. *Clin Kidney J*. 2017; 10 (3): 323–31.
 16. Li M., Zou H., Xu G. The prevention of statin against AKI and mortality following cardiac surgery: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016; 222 (1): 260–6.
 17. Billings F.T., Hendricks P.A., Schildcrout J.S., Shi Y., et al. High-dose perioperative atorvastatin and acute kidney injury following cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315 (9): 877–88.
 18. Park J.H., Shim J.K., Song J.W., Soh S., et al. Effect of atorvastatin on the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (9): 1398–407.
 19. Putzu A., Capelli B., Belletti A., Cassina T., et al. Perioperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 14 p. doi: 10.1186/s13054-016-1560-6.
 20. Zhao B.C., Shen P., Liu K.X. Perioperative statins do not prevent acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017; 31 (6): 2086–92. doi: 10.1053/j.jvca.2017.04.038. Epub 2017 Apr 21.
 21. Chen X., Huang T., Cao X., Xu G. Comparative efficacy of drugs for preventing acute kidney injury after cardiac surgery: a network meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018; 18 (1): 49–58. doi: 10.1007/s40256-017-0245-0. Epub 2017 Aug 17.
 22. Joannidis M., Druml W., Forni L.G., Groeneveld A.B.J., et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2017; 43 (6): 730–49.
 23. Grams M.E., Sang Y., Coresh J., Ballew S., et al. Acute kidney injury after major surgery: a retrospective analysis of Veterans Health Administration data. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67 (6): 872–80.
 24. Molnar A.O., Coca S.G., Devereaux P.J., Jain A.K., et al. Statin use associates with a lower incidence of acute kidney injury after major elective surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22 (5): 939–46.
 25. Argalious M.Y., Dalton J.E., Sreenivasalu T., O'Hara J., et al. The association of preoperative statin use and acute kidney injury after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2013; 117 (4): 916–23.
 26. Pan S.Y., Wu V.C., Huang T.M., Chou H.C., et al.; NSARF group. Effect of preoperative statin therapy on postoperative acute kidney injury in patients undergoing major surgery: systemic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2014; 19 (12): 750–63.
 27. Andreucci M., Faga T., Serra R., De Sarro G., et al. Update on the renal toxicity of iodinated contrast drugs used in clinical medicine. *Drug Healthc Patient Saf*. 2017; 9: 25–37.
 28. Andreis A., Budano C., Levis M., Garrone P., et al. Contrast-induced kidney injury: how does it affect long-term cardiac mortality? *J Cardiovasc Med*. 2017; 18 (11): 908–15.
 29. Volgina G.V., Kozlovskaya N.N., Schekochikhin D.Yu. Clinical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of contrast-induced nephropathy. 2013. (in Russian)
 30. Han Y., Zhu G., Han L., Hou F., et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (1): 62–70.
 31. Leoncini M., Toso A., Maioli M., Tropeano F., et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (1): 71–9.
 32. Tropeano F., Leoncini M., Toso A., Maioli M., et al. Impact of rosuvastatin in contrast-induced acute kidney injury in the elderly: post Hoc analysis of the PRATO-ACS trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016; 21 (2): 159–66.
 33. Li H., Wang C., Liu C., Li R., et al. Efficacy of short-term statin treatment for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography/percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of 21 randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016; 16 (3): 201–19.
 34. Wang N., Qian P., Yan T.D., Phan K. Periprocedural effects of statins on the incidence of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and trial sequential analysis. *Int J Cardiol*. 2016; 206: 143–52.
 35. Wang X.L., Zhang T., Hu L.H., Sun S.Q., et al. Comparison of effects of different statins on contrast-induced acute kidney injury in rats: histopathological and biochemical findings. *Oxid Med Cell Longev*. 2017: 6282486. Epub 2017 Jan 24.
 36. Giacoppo D., Capodanno D., Capranzano P., Aruta P., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of preprocedural statin administration for reducing contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary catheterization. *Am J Cardiol*. 2014; 114 (4): 541–8.
 37. Liu Y.H., Liu Y., Duan C.Y., Tan N., et al. Statins for the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography/percutaneous interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015; 20 (2): 181–92.
 38. Liang M., Yang S., Fu N. Efficacy of short-term moderate or high-dose rosuvastatin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (27): e7384. doi: 10.1097/MD.0000000000007384.
 39. Giacoppo D., Gargiulo G., Buccheri S., Aruta P., et al. Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures: evidence from a hierarchical Bayesian network meta-analysis of 124 trials and 28 240 patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017; 10 (5): 541–8.
 40. Acharya T., Huang J., Tringali S., Frei C.R., et al. Statin use and the risk of kidney disease with long-term follow-up (8.4-year study). *Am J Cardiol*. 2016; 117 (4): 647–55.
 41. Wang Y.C., Hsieh T.C., Chou C.L., Wu J.L., et al. Risks of adverse events following coprescription of statins and calcium channel blockers: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (2): e2487. doi: 10.1097/MD.0000000000002487.
 42. Ward F.L., John R., Bargman J.M., McQuillan R.F. Renal tubular toxicity associated with rosuvastatin therapy. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69 (3): 473–6.



Эффективность терапии спиронолактоном у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Рубаненко О.А.¹,
Дупляков Д.В.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

Статья посвящена вопросам клинического применения спиронолактона у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). За счет конкурентного антагонизма с альдостероном, обладающим в экспериментальных моделях провоспалительной и фиброзной активностью, исследователи выделяют широкий спектр положительных эффектов препарата. На данный момент существуют работы, оценивающие влияние спиронолактона на уровень артериального давления, толерантность к физической нагрузке и многие другие клинические показатели, определяющие качество жизни и дальнейший прогноз у пациентов с ХСН. Важным аспектом является положительное влияние антагонистов альдостерона на демографические и эпидемиологические параметры (риск смертности, частоту госпитализации, в том числе повторной) в ходе их применения, что обуславливает частое использование препарата среди больных с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова:

спиронолактон, хроническая сердечная недостаточность, риск смертности, госпитализация

Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 2. С. 22–28.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-12003

Статья поступила в редакцию: 10.04.2018. Принята в печать: 25.05.2018.

Effectiveness of spironolactone in patients with heart failure

Rubanenko O.A.¹, Duplyakov D.V.^{1,2}

¹ Samara State Medical University

² Samara Regional Cardiology Dispensary

The article is devoted to spironolactone clinical effectiveness estimation in patients with chronic heart failure (CHF). This medication has a wide spectrum of positive effects due to its competitive antagonism with aldosterone, which possesses proinflammatory and fibrotic activity. Literature data shows the influence of spironolactone on blood pressure levels, exercise tolerance and others clinical indicators which determines life quality and prognosis in patients with (CHF). Really important aspect of spironolactone therapy is its positive influence on demographic and epidemiologic aspects such as risk of death and hospitalization rates. This leads to a wide usage of spironolactone in patients with preserved and low left ventricle ejection fraction.

Keywords:

spironolactone, chronic heart failure, risk of death, hospitalization

Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (2): 22–8.

doi: 10.24411/2309-1908-2018-12003

Received: 10.04.2018. Accepted: 25.05.2018.

Сердечная недостаточность (СН) является наиболее распространенной причиной госпитализации и ранней смертности у людей старше 65 лет в развитых странах, оставаясь эпидемией во всем мире. У пациентов с ХСН отмечаются ухудшение функционального статуса, снижение мобильности, прогрессивное увеличение числа обращений в медицинское учреждение и случаев стационарного лечения в отделении неотложной терапии, что приводит к снижению качества жизни [1].

Основными заболеваниями, сопровождающимися возникновением СН в Российской Федерации, являются артериальная гипертензия (АГ) (95,5% случаев), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (69,7%) [2], перенесенный инфаркт миокарда или острый коронарный синдром (в 15,3%), сахарный диабет (15,9% случаев). Комбинация ИБС и АГ отмечается у широкого спектра больных ХСН [3]. Среди пациентов с СН встречаются как пациенты с нормальной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) (СН-сФВ составляет $\geq 50\%$), так и со сниженной ФВЛЖ ($< 40\%$; СН-нФВ).

Несмотря на достижения в терапии больных с СН, частота повторной госпитализации остается высокой и встречается более чем у 50% пациентов, поступивших в стационар в течение 6 мес после выписки [4]. Для уменьшения признаков и симптомов перегрузки при ХСН и компенсации застойных явлений назначаются диуретики. Ключевым звеном в терапии пациентов с ХСН являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Среди них особое место занимают антагонисты минералокортикоидных рецепторов, или другое их название «антагонисты альдостерона», оказывающие в том числе диуретическое действие [5, 6].

ДНК минералокортикоидного рецептора (МР) была выделена в 1987 г. В то время спиронолактон как первый представитель синтетических антагонистов МР на основе стероидов, идентифицированных в доклинических моделях *in vivo*, уже применялся в практической медицине в течение 30 лет. При этом, как показывают результаты регистров, среди пожилых пациентов с ХСН как с нормальной функцией почек, так и со сниженной скоростью клубочко-

вой фильтрации (СКФ) диуретики и спиронолактон использовались чаще ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [7]. Терапевтическое действие спиронолактона основано на связывании с рецепторами внутриклеточных МР в эпителиальных клетках почек, что приводит к ингибированию действия альдостерона. Последующие десятилетия исследований и разработок Searle & Co., Ciba-Geigy, Roussel Uclaf и Schering AG, направленные на идентификацию II поколения более специфических стероидных антагонистов МР, были основаны на исходной структуре 17-спиронолактона [8].

В настоящее время клиническое применение спиронолактона у пациентов с ХСН не ограничивается только его диуретическим действием. За счет конкурентного антагонизма с альдостероном, обладающим в экспериментальных моделях провоспалительной и фиброзной активностью, исследователи выделяют широкий спектр положительных эффектов препарата. На данный момент существуют работы, оценивающие влияние спиронолактона на уровень артериального давления, толерантность к физической нагрузке и многие другие клинические показатели, определяющие качество жизни и дальнейший прогноз у пациентов с СН. Важным аспектом служит положительное влияние антагонистов МР на демографические и эпидемиологические параметры (риск смертности, частоту госпитализации, в том числе повторную) в ходе их применения, что обуславливает широкое использование препарата среди больных как с СН-нФВ, так и с СН-сФВ.

Так, в клиническом исследовании В. Pitt и соавт. (1999) было продемонстрировано снижение смертности у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса <35% на фоне терапии спиронолактоном даже в минимальной дозе 25 мг/сут [9]. Среди 1663 пациентов с СН-нФВ 822 участника получили антагонист МР. Авторы показали, что в группе пациентов с выраженными симптомами ХСН и ФВЛЖ <35%, принимавших спиронолактон в дозе 25 мг дополнительно к стандартной терапии (иАПФ, петлевые диуретики, в некоторых случаях дигоксин), было зарегистрировано 284 (35%) смертельных исхода против 386 (46%) в группе плацебо и стандартной терапии [относительный риск (ОР) смерти – 0,70, доверительный интервал (ДИ) 95%, 0,60–0,82; $p < 0,001$]. Это 30% снижение риска смерти среди пациентов в группе спиронолактона обусловлено замедлением прогрессирования СН и уменьшением случаев внезапной смерти от кардиальных причин. Частота госпитализации вследствие декомпенсации ХСН была на 35% ниже в группе спиронолактона, чем в группе плацебо (ОР госпитализации 0,65, 95% ДИ 0,54–0,77; $p < 0,001$). У пациентов, получавших антагонист МР, отмечалось значительное уменьшение симптомов СН, оцениваемых по функциональному классу (ФК) Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) ($p < 0,001$). Исследование было прекращено досрочно ввиду положительного эффекта спиронолактона на промежуточном этапе анализа, средний период наблюдения составил 24 мес.

В работе S. Nagueishi и соавт. (2010) обследовано 946 пациентов с СН-нФВ (<40%, средняя ФВЛЖ составила 27,1%) (средний возраст – 66,3 года, 72,2% мужчин),

среди которых 435 (46%) участникам назначен спиронолактон при выписке [10]. Применение антагониста МР сопровождалось значительным снижением смертности от всех причин [отношение шансов (ОШ) 0,612, $p = 0,02$] и сердечно-сосудистой смертности (ОШ 0,524, $p = 0,013$).

О. Vardeny и соавт. (2012) в рамках исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) 1658 пациентов с NYHA III–IV ФК и ФВЛЖ <35% были разделены на 2 группы: 1-я группа получала терапию спиронолактоном в дозе 25 мг с последующей титрацией до 50 мг, и 2-я группа – плацебо [11]. Проводилась оценка СКФ по формуле MDRD. Ухудшение почечной функции определялось как 30% снижение СКФ от первоначального значения в течение 12-недельного периода. Результаты показали, что снижение почечной функции (17% в группе лечения спиронолактоном против 7% группы плацебо, $p < 0,001$) ассоциировалось с повышенным риском смерти в группе плацебо (ОШ 1,9, 95% ДИ 1,3–2,6), но не в группе применения антагониста МР (ОШ 1,1, 95% ДИ 0,79–1,5; $p = 0,009$). Риск гиперкалиемии и почечной недостаточности был выше у пациентов с первоначальной почечной дисфункцией и в группе, где СКФ уменьшилась в течение 12 мес, особенно на терапии спиронолактоном, но эффективность лечения препаратом преобладала. Авторы сделали выводы, что положительное воздействие спиронолактона отмечалось в первую очередь у больных со сниженной СКФ. Ухудшение функции почек ассоциировалось с плохим прогнозом, однако назначение антагониста МР снижало риск смерти.

Р.Н. Lam и соавт. (2017) изучали вопрос повторной госпитализации в течение 30-дневного периода у 1874 пожилых пациентов с СН-нФВ (<35%). В ходе исследования было продемонстрировано, что в группе терапии спиронолактоном частота данного показателя составила 17 против 19% в группе без соответствующего лечения (ОШ 0,92, 95% ДИ 0,64–1,32; $p = 0,65$) [12]. Спиронолактон не ассоциировался с 30-дневной смертностью от всех причин (ОШ 0,84, 95% ДИ 0,38–1,88; $p = 0,678$) или повторной госпитализацией по поводу декомпенсации ХСН (ОШ 0,74, 95% ДИ 0,41–1,31; $p = 0,301$). Эта взаимосвязь оставалась прежней в течение 12 мес последующего наблюдения.

Л.Н. Lund и соавт. (2013) проспективно проводили анализ риска смертности среди 18 852 пациентов (средний возраст – 71 ± 12 лет, 28% женщин) с NYHA I–IV ФК и ФВЛЖ <40%, в рамках шведского регистра по СН, из них 6551 больной получал спиронолактон [13]. Авторы оценивали выживаемость с помощью регрессии Кокса с поправкой на метод псевдорандомизации. Однолетняя выживаемость составила 83% в группе на терапии спиронолактоном против 84% группы без лечения антагонистом МР (логранговый критерий $p < 0,001$). После поправки на метод псевдорандомизации ОШ для спиронолактона составило 1,05 (95% ДИ 1,0–1,11; $p = 0,054$). Влияние препарата коррелировало с ФК по NYHA ($p < 0,001$). Так, в подгруппе пациентов с NYHA I–II ФК после поправки на метод псевдорандомизации ОШ риска смертности для спиронолактона составило 1,1 (95% ДИ 1,02–1,21; $p = 0,019$).

Авторы пришли к выводу, что применение антагониста МР среди больных СН-нФВ не приводит к уменьшению смертности, однако в подгруппе с NYHA I–II ФК проявлялась эффективность спиронолактона.

Оценку риска смертности на фоне применения спиронолактона проводили у пациентов с СН-сФВ, что продиктовано необходимостью решения вопроса о терапии антагонистами альдостерона в данной популяционной категории.

I.S. Anand и соавт. (2017) выявили, что высокий уровень натрийуретических пептидов (НУП) среди больных СН-сФВ независимо ассоциировался с высоким риском первичной конечной точки в исследовании TOPCAT (Aldosterone Antagonist Therapy for Adults With Heart Failure and Preserved Systolic Function), включающей смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, остановку сердечной деятельности, госпитализацию вследствие декомпенсации ХСН, которые анализировались непрерывно или по терцилям [14]. Выявлено значительное взаимодействие между влиянием спиронолактона и базовой концентрацией НУП на первичную конечную точку ($p=0,017$), с большой эффективностью препарата на фоне низких терцилей НУП в сравнении с высокими терцилями.

M. Vaduganathan и соавт. (2018) в исследовании TOPCAT проводили анализ частоты внезапной смерти и случаев успешной реанимации у пациентов с СН-сФВ, которые встречались численно реже в группе, принимающей спиронолактон, по сравнению с больными без соответствующей терапии, однако данные были недостоверны: 1,2 (0,9–1,7) против 1,6 (1,2–2,2) событий на 100 пациентов-лет (ОШ 0,74, 95% ДИ 0,47–1,16; $p=0,19$) [15].

В работе K.O. Vonsu и соавт. (2018) назначение спиронолактона у пациентов с СН-сФВ продемонстрировало тенденцию к снижению смертности по сравнению с плацебо (ОР 0,92, 95% ДИ 0,19–1,08; $p>0,05$) [16].

Согласно уже упоминавшемуся выше исследованию RALES, улучшение выживаемости в группе больных ХСН на терапии спиронолактоном связано со способностью препарата снижать уровень маркеров фиброза (коллагена типа I и III) [17]. По мнению Weber и соавт. (2005), альдостерон способствует внедрению провоспалительных мононуклеарных клеток в миокард [18], в то время как спиронолактон в моделях на животных снижает фиброз ЛЖ и уменьшает обмен маркеров коллагена у пациентов с СН-сФВ [19]. Кроме того, в небольшом экспериментальном исследовании применение спиронолактона сопровождалось не только снижением фиброза ЛЖ, но и улучшением диастолической функции у больных СН-сФВ [20], также улучшение диастолической функции ЛЖ у больных с сохраненной ФВ было показано в исследовании Wojciech Kosmala и соавт., что приводило к улучшению переносимости физической нагрузки [21].

Таким образом, назначение спиронолактона демонстрирует положительное влияние на прогноз жизни среди пациентов как с СН-нФВ, так и с СН-сФВ. Мы также проанализировали исследования, изучавшие клинические и лабораторно-инструментальные параметры у больных ХСН в ходе использования антагониста альдостерона.

P. Rossignol и соавт. (2018) обследовали 403 пациента с СН-сФВ и резистентной АГ, среди них по сравнению с группой без АГ были преимущественно женщины с сахарным диабетом (СД), с более высокими ФВЛЖ и индексом массы тела (ИМТ) и низкой концентрацией гемоглобина [22]. Среди больных с резистентной АГ применение спиронолактона приводило к снижению систолического артериального давления (САД): $-6,1$ ($-8,9, -3,3$) мм рт.ст. ($p<0,001$) и диастолического АД (ДАД) $-2,9$ ($-4,6, -1,2$) мм рт.ст. ($p=0,001$) в течение первых 8 мес. Через 4 нед АД контролировалось у 63% пациентов, получающих спиронолактон, против 46% больных на плацебо ($p=0,003$), с идентичными результатами через 8 нед, 4 и 8 мес.

В работе V. Upadhyay и соавт. (2017) оценивалось влияние терапии антагонистом МР на толерантность к физической нагрузке и артериальную жесткость у больных СН-сФВ [23]. Пациенты были рандомизированы на группы: 37 участников к использованию спиронолактона в средней дозе $24,3\pm 2,9$ мг/сут против 34 пациентов группы плацебо. Антагонист МР значительно снижал САД и ДАД в покое и при нагрузке. Через 9 мес потребление кислорода при нагрузке (VO_2) составило $13,5\pm 0,3$ мл/кг в минуту в группе терапии спиронолактоном против $13,9\pm 0,3$ мл/кг в минуту группы плацебо ($p=0,38$). В ходе исследования при сравнении двух групп не отмечено улучшения толерантности к физической нагрузке, качества жизни, снижения массы ЛЖ и артериальной жесткости.

На данный момент рассматривается воздействие спиронолактона на уровень адипокинов (в частности апелина) у пациентов с СН-нФВ. Существует значительная корреляция между избыточной концентрацией альдостерона и измененным уровнем адипокинов в сыворотке. Когда повышается уровень альдостерона в плазме, ткань висцерального жира индуцирует про- и противовоспалительные адипокины. Апельин как один из представителей адипокинов связан с резистентностью к инсулину, сердечно-сосудистыми факторами риска, АГ и ожирением. Апельин является наиболее сильным положительным инотропным агентом (среди всех идентифицированных инотропных маркеров) в нормальном миокарде, при этом с прогрессированием и нарастанием СН у пациентов, особенно при СН-нФВ, концентрация апелина уменьшается [24]. M. Toruz и соавт. (2016) отметили, что при применении спиронолактона в дозе 25 мг/сут и стандартной терапии ХСН уровень апелина-12 в плазме был значительно выше ($p<0,001$), концентрация NT-proBNP ниже ($p<0,001$) в группе пациентов с СН-нФВ по сравнению с группой без препарата [25].

A.M. Shah и соавт. (2018) в рамках исследования TOPCAT изучали воздействие антагониста альдостерона на структурные и функциональные показатели миокарда по данным эхокардиографии у 239 больных СН-сФВ (>45%) через 12–18 мес. Автор не обнаружил значимого влияния препарата на указанные выше параметры [26].

Несмотря на положительные эффекты спиронолактона, его применение может иметь некоторые ограниче-

И НЕВАЖНО
СКОЛЬКО
СТУПЕНЕК...

СПИРОНОЛАКТОН
Верошпирон
Калийсберегающий диуретик

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ
на фоне сердечной недостаточности
- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ
- ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ*

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.**

*Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь
с полной инструкцией по применению препарата



 **ГЕДЕОН РИХТЕР**

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия)
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8
тел.: +7 (495) 987 1555, www.g-richter.ru

Рег. уд. – капсулы 25 мг ПН№011953/01 от 5.11.2013,
таблетки 50 и 100 мг ПН№012681/01 от 18.02.2015

RGD:86368/RU

ния. Во-первых, кроме блокады МР препарат частично связывается с рецептором андрогенов, что может сопровождаться возникновением болезненной гинекомастии и импотенции, связь с рецептором прогестерона может сопровождаться нарушением менструального цикла. Во-вторых, назначение антагониста МР потенциально увеличивает риск развития гиперкалиемии, особенно у пациентов со сниженной функцией почек, и в дополнение к проводимой терапии другими блокаторами РААС. Так, в исследовании В. Pitt и соавт. (1999) частота развития гинекомастии или боли в молочных железах отмечались у 10% мужчин, которые принимали спиронолактон, по сравнению с 1% мужчин из группы плацебо ($p < 0,001$) [9]. Частота развития гиперкалиемии была незначительной и сопоставимой в обеих группах больных.

A.S. Desai и соавт. (2018) продемонстрировали результаты исследования TOPCAT, в котором изучалось влияние спиронолактона на риск развития гиперкалиемии у пациентов с СН-сФВ [27]. Среди американской популяции населения назначение препарата увеличивало риск гиперкалиемии (ОР 3,21, 95% ДИ 2,46–4,2; $p < 0,001$) и уменьшало случаи гипокалиемии (ОР 0,43, 95% ДИ 0,34–0,55; $p < 0,001$). Применение спиронолактона, сниженная СКФ, высокий уровень калия, СД и низкая концентрация гемоглобина ассоциировались с эпизодами гиперкалиемии, в то время как в группе плацебо низкий уровень калия, молодой возраст, сниженная СКФ и диуретическая терапия способствовали развитию гипокалиемии. Комбинация спиронолактона с иАПФ или антагонистами рецепторов к ангиотензину II приводила к увеличению риска развития гиперкалиемии и предупреждала вероятность возникновения гипокалиемии. Необходимо отметить, что и гипо-, и гиперкалиемия ассоциировались с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин в многофакторном регрессионном анализе Кокса. Авторы пришли к выводу, что назначение антагониста МР требует тщательного контроля уровней калия и креатинина, особенно в группах высокого риска.

В свою очередь, V. Stubnova и соавт. (2017) оценивали применение спиронолактона у 2077 больных в Норвегии из регистра пациентов с СН и почечной дисфункцией (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), не получавших препарат до включения в исследование [28]. Соотношение количества пациентов на терапии спиронолактоном к группе без соответствующего лечения составило 1:1. Обе группы больных были сопоставимы (средний возраст – 76,7±8,1 года, 66,4%

мужчин, СКФ – 46,2±10,2 мл/мин/1,73 м²). Применение спиронолактона приводило к повышению уровня калия (Δ калия 0,31±0,55 против 0,05±0,41 ммоль/л, $p < 0,001$ ммоль/л) и снижению СКФ (Δ СКФ –4,12±12,2 против –0,98±7,88 мл/мин/1,73 м², $p = 0,006$) в сравнении с группой без терапии препаратом. Через 2 года в группе, получающей спиронолактон, выжили 84% пациента против 73% больных без соответствующего лечения (ОР 0,59, 95% ДИ 0,37–0,92; $p = 0,02$). Авторы подчеркивают, что среди пациентов с СН и почечной дисфункцией на терапии спиронолактоном 2-летняя выживаемость была достоверно выше по сравнению с больными, не получающими антагонист МР, несмотря на ухудшение функциональной активности почек и повышение концентрации калия.

Таким образом, в настоящих рекомендациях по ведению пациентов с СН (ESC 2016) спиронолактон включен в список препаратов, рекомендованных всем больным со сниженной фракцией выброса (ФВЛЖ $\leq 35\%$), у которых сохраняются симптомы (несмотря на лечение с использованием иАПФ и β -адреноблокаторов), с целью снижения смертности и числа госпитализаций, обусловленных СН. Кроме того, сохраняется позиция спиронолактона при назначении в комбинации с петлевыми и тиазидными диуретиками в качестве варианта терапии у больных с упорными отеками или недостаточным клиническим ответом при острой СН или декомпенсации ХСН. При лечении пациентов с ХСН спиронолактоном в амбулаторных и стационарных условиях необходимо контролировать лабораторные показатели с целью своевременного выявления возможных побочных эффектов терапии, в частности нарастания почечной недостаточности и развития гиперкалиемии.

В РФ спиронолактон известен под торговым наименованием Верошпирон® (Гедеон Рихтер, Венгрия). Согласно 61-ФЗ от 12.04.2010 (ред. от 28.12.2017) «Об обращении лекарственных средств» ст. 4, под референтным лекарственным препаратом понимается лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного лекарственного препарата. В настоящее время в РФ Верошпирон® является референтным спиронолактоном.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рубаненко Олеся Анатольевна – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

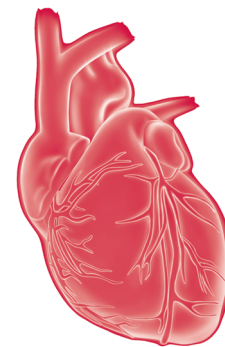
Дупляков Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, заместитель главного врача ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: duplyakov@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/ AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62. P. e147–e239.
2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // *Рос. кардиол. журн.* 2016. № 8. С. 7–13.
3. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации данные ЭПОХА–ХСН (часть 2) // *Журнал сердечная недостаточность.* 2006. Т. 7, № 3. С. 3–7.
4. Chun S., Tu J.V., Wijeyesundera H.C., Austin P.C. et al. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2012. Vol. 5. P. 414–421.
5. Ponikowski P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, N 27. P. 2129–2200.
6. Lainscak M., Pelliccia F., Rosano G. et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: spironolactone and eplerenone // *Int. J. Cardiol.* 2015. Vol. 200. P. 25–29.
7. Yu H., Chang J., Zhong W., Ye P. Characteristics of clinical drugs for elderly chronic heart failure complicated with different degrees of renal insufficiency // *Pak. J. Med. Sci.* 2018. Vol. 34, N 1. P. 135–138.
8. Kolkhof P., B racker L. 30 years of the mineralocorticoid receptor: mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development // *J. Endocrinol.* 2017. Vol. 234, N 1. P. T125–T140.
9. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 709–717.
10. Hamaguchi S., Kinugawa S., Tsuchihashi-Makaya M. et al. Spironolactone use at discharge was associated with improved survival in hospitalized patients with systolic heart failure // *Am. Heart J.* 2010. Vol. 160, N 6. P. 1156–1162.
11. Vardeny O., Wu D.H., Desai A., Rossignol P. et al.; RALES Investigators. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients with severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 60. P. 2082–2089.
12. Lam P.H., Dooley D.J., Inampudi C. et al. Lack of evidence of lower 30-day all-cause readmission in Medicare beneficiaries with heart failure and reduced ejection fraction discharged on spironolactone // *Int. J. Cardiol.* 2017. Vol. 227. P. 462–466.
13. Lund L.H., Svennblad B., Melhus H., Hallberg P. et al. Association of spironolactone use with all-cause mortality in heart failure: a propensity scored cohort study // *Circ. Heart Fail.* 2013. Vol. 6, N 2. P. 174–183.
14. Anand I.S., Claggett B., Liu J. et al. Interaction between spironolactone and natriuretic peptides in patients with heart failure and preserved ejection fraction: from the TOPCAT trial // *JACC Heart Fail.* 2017. Vol. 5, N 4. P. 241–252.
15. Vaduganathan M., Claggett B.L., Chatterjee N.A. et al. Sudden death in heart failure with preserved ejection fraction: a competing risks analysis from the TOPCAT trial // *JACC Heart Fail.* 2018 Mar 4. pii: S2213-1779(18)30192-6.
16. Bonsu K.O., Arunmanakul P., Chaikunapruk N. Pharmacological treatments for heart failure with preserved ejection fraction—a systematic review and indirect comparison // *Heart Fail. Rev.* 2018. Vol. 23, N 2. P. 147–156.
17. Zannad F., Alla F., Dousset B. et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 2700–2706.
18. Weber K.T. The proinflammatory heart failure phenotype: a case of integrative physiology // *Am. J. Med. Sci.* 2005. Vol. 330. P. 219–226.
19. Deswal A., Richardson P., Bozkurt B. et al. Results of the randomized aldosterone antagonism in heart failure with preserved ejection fraction trial (RAAM-PEF) // *J. Card. Fail.* 2011. Vol. 17. P. 634–642.
20. Izawa H., Murohara T., Nagata K. et al. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study // *Circulation.* 2005. Vol. 112. P. 2940–2945.
21. Kosmala W., Rojek A., Przewlocka-Kosmala M. et al. Effect of aldosterone antagonism on exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 68, N 17. P. 1823–1834.
22. Rossignol P., Claggett B.L., Liu J. et al. Spironolactone and resistant hypertension in heart failure with preserved ejection fraction // *Am. J. Hypertens.* 2018. Vol. 31, N 4. P. 407–414.
23. Upadhyya B., Hundley W.G., Brubaker P.H. et al. Effect of spironolactone on exercise tolerance and arterial function in older adults with heart failure with preserved ejection fraction // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017. Vol. 65, N 11. P. 2374–2382.
24. Szokodi I., Tavi P., Foldes G. et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility // *Circ. Res.* 2002. Vol. 91. P. 434–440.
25. Topuz M., Cosgun M., Akku O. et al. Effect of spironolactone on plasma apelin-12 levels in patients with chronic systolic heart failure // *Acta Cardiol. Sin.* 2016. Vol. 32, N 6. P. 690–697.
26. Shah A.M., Claggett B., Sweitzer N.K. et al. Prognostic importance of changes in cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone // *Circ. Heart Fail.* 2015. Vol. 8, N 6. P. 1052–1058.
27. Desai A.S., Liu J., Pfeffer M.A. et al. Incident hyperkalemia, hypokalemia, and clinical outcomes during spironolactone treatment of heart failure with preserved ejection fraction: analysis of the TOPCAT trial // *J. Card. Fail.* 2018 Mar 20. pii: S1071-9164(18)30099-X. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.03.002. [Epub ahead of print]
28. Stubnova V., Os I., Grundtvig M., Atar D. et al. Spironolactone treatment and effect on survival in chronic heart failure patients with reduced renal function: a propensity-matched study // *Cardiorenal Med.* 2017. Vol. 7, N 2. P. 128–136.

REFERENCES

1. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2013 ACCF/ AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: e147–239.
2. Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what should be done. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2016; (8): 7–13. (in Russian)
3. Belenkov Yu.N., Fomin I.V., Mareev V.Yu., et al. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation is the data of EPOCH-CHF (part 2). *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'* [Journal of Heart Failure]. 2006; 7 (3): 3–7. (in Russian)
4. Chun S., Tu J.V., Wijesundera H.C., et al. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012; 5: 414–21.
5. Ponikowski P., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016; 37 (27): 2129–200.
6. Lainscak M., Pelliccia F., Rosano G., et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: spironolactone and eplerenone. *Int J Cardiol*. 2015; 200: 25–9.
7. Yu H., Chang J., Zhong W., Ye P. Characteristics of clinical drugs for elderly chronic heart failure complicated with different degrees of renal insufficiency. *Pak J Med Sci*. 2018; 34 (1): 135–8.
8. Kolkhof P., Bärfacker L. 30 years of the mineralocorticoid receptor: mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J Endocrinol*. 2017; 234 (1): T125–40.
9. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med*. 1999; 341: 709–17.
10. Hamaguchi S., Kinugawa S., Tsuchihashi-Makaya M., et al. Spironolactone use at discharge was associated with improved survival in hospitalized patients with systolic heart failure. *Am Heart J*. 2010; 160 (6): 1156–62.
11. Vardeny O., Wu D.H., Desai A., et al.; RALES Investigators. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients with severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2082–9.
12. Lam P.H., Dooley D.J., Inampudi C., et al. Lack of evidence of lower 30-day all-cause readmission in Medicare beneficiaries with heart failure and reduced ejection fraction discharged on spironolactone. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 462–6.
13. Lund L.H., Svennblad B., Melhus H., et al. Association of spironolactone use with all-cause mortality in heart failure: a propensity scored cohort study. *Circ Heart Fail*. 2013; 6 (2): 174–83.
14. Anand I.S., Claggett B., Liu J., et al. Interaction between spironolactone and natriuretic peptides in patients with heart failure and preserved ejection fraction: from the TOPCAT trial. *JACC Heart Fail*. 2017; 5 (4): 241–52.
15. Vaduganathan M., Claggett B.L., Chatterjee N.A., et al. Sudden death in heart failure with preserved ejection fraction: a competing risks analysis from the TOPCAT trial. *JACC Heart Fail*. 2018 Mar 4. pii: S2213-1779(18)30192-6. [Epub ahead of print]
16. Bonsu K.O., Arunmanakul P., Chaiyakunapruk N. Pharmacological treatments for heart failure with preserved ejection fraction—a systematic review and indirect comparison. *Heart Fail Rev*. 2018; 23 (2): 147–56.
17. Zannad F., Alla F., Dousset B., et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Rales Investigators*. *Circulation* 2000; 102: 2700–6.
18. Weber K.T. The proinflammatory heart failure phenotype: a case of integrative physiology. *Am J Med Sci*. 2005; 330: 219–26.
19. Deswal A., Richardson P., Bozkurt B., et al. Results of the randomized aldosterone antagonism in heart failure with preserved ejection fraction trial (RAAM-PEF). *J Card Fail* 2011; 17: 634–42.
20. Izawa H., Murohara T., Nagata K., et al. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study. *Circulation*. 2005; 112: 2940–5.
21. Kosmala W., Rojek A., Przewlocka-Kosmala M., et al. Effect of aldosterone antagonism on exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68 (17): 1823–34.
22. Rossignol P., Claggett B.L., Liu J., et al. Spironolactone and resistant hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Hypertens*. 2018; 31 (4): 407–14.
23. Upadhyya B., Hundley W.G., Brubaker P.H., et al. Effect of spironolactone on exercise tolerance and arterial function in older adults with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Geriatr Soc*. 2017; 65 (11): 2374–82.
24. Szokodi I., Tavi P., Foldes G., et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res*. 2002; 91: 434–40.
25. Topuz M., Cosgun M., Akku O., et al. Effect of spironolactone on plasma apelin-12 levels in patients with chronic systolic heart failure. *Acta Cardiol Sin*. 2016; 32 (6): 690–7.
26. Shah A.M., Claggett B., Sweitzer N.K., et al. Prognostic importance of changes in cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. *Circ Heart Fail*. 2015; 8 (6): 1052–8.
27. Desai A.S., Liu J., Pfeffer M.A., et al. Incident hyperkalemia, hypokalemia, and clinical outcomes during spironolactone treatment of heart failure with preserved ejection fraction: analysis of the TOPCAT trial. *J Card Fail*. 2018 Mar 20. pii: S1071-9164(18)30099-X. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.03.002. [Epub ahead of print]
28. Stubnova V., Os I., Grundtvig M., et al. Spironolactone treatment and effect on survival in chronic heart failure patients with reduced renal function: a propensity-matched study. *Cardiorenal Med*. 2017; 7 (2): 128–36.



Лапаконитина гидробромид и его пролонгированная форма при желудочковой экстрасистолии у больных без органической патологии сердца: эффективность и безопасность

Соколов С.Ф.,
Беляева М.М.,
Бакалов С.А.,
Голицын С.П.

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Антиаритмические свойства лапаконитина гидробромид (ЛАГБ) определяют широкие возможности в терапии различных нарушений ритма сердца, при назначении пациентам без выраженных органических поражений сердца с целью предупреждения повторных эпизодов аритмии.

Цель – поиск путей устранения нежелательных побочных эффектов ЛАГБ путем применения его таблетированной лекарственной формы, препарата Аллафорте®, с замедленным высвобождением действующего вещества.

Материал и методы. Проведено двойное слепое рандомизированное перекрестное сравнение 3 лекарственных форм ЛАГБ: Аллапинин® в таблетках по 25 мг (АЛП), Аллафорте® в таблетках по 25 мг (АЛФ-25) и по 50 мг (АЛФ-50). Из 41 пациента, которым было проведено пробное лечение АЛП, антиаритмический эффект достигнут у 31 (75,6%). Таким образом, в анализ были включены данные 32 пациентов.

Рандомизированное двойное слепое перекрестное сравнение препаратов предусматривало последовательное назначение каждому пациенту курса лечения каждым из изучаемых препаратов длительностью 7 сут. Оценку действия препаратов проводили в последние сутки каждого курса лечения, используя в качестве методов контроля опрос пациентов, ЭКГ в 12 отведениях и 24-часовое холтеровское мониторирование.

Результаты. На фоне лечения АЛФ-25 и АЛФ-50 внекардиальные побочные действия (ВПД) проявляются с меньшей частотой и в существенно меньшей степени выраженности в сравнении с таковыми на фоне лечения АЛП.

Заключение. Субъективная переносимость препарата Аллафорте® существенно выше по сравнению со стандартной лекарственной формой ЛАГБ за счет снижения частоты появлений и степени выраженности нежелательных побочных явлений. Аллафорте® сохраняет не меньшую антиаритмическую активность и не приводит к усилению отрицательного влияния на проводящую систему сердца по сравнению со стандартной лекарственной формой ЛАГБ.

Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 2. С. 29–37.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-12004

Статья поступила в редакцию: 01.03.2018. Принята в печать: 25.05.2018.

Ключевые слова:

лапаконитина гидробромид, Аллафорте®, нежелательные побочные явления, аритмия, лечение

Lappaconitine hydrobromide and its sustained-release form in case of ventricular premature beats in patients without organic heart diseases: efficiency and safety

Sokolov S.F., Belyaeva M.M.,
Bakalov S.A., Golitsyn S.P.

Federal State budget organization National medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, The Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow

Antiarrhythmic properties of lappaconitine hydrobromide (LAHB) determine wide possibilities in therapy of various heart rhythm disturbances, when prescribed to patients without pronounced organic heart diseases in order to prevent repeated arrhythmic episodes.

The **aim** of the study was to find ways to eliminate LAHB adverse side effects by using its tablet dosage form (Allaforте®) with active agent sustained release.

Material and methods. The double-blind randomized cross-over comparison of the three LAHB dosage forms was made: Allapinin® in tablets of 25 mg (ALP), Allaforте® in tablets of 25 mg (ALF-25) and 50 mg (ALF-50). Out of 41 patients who underwent presumptive treatment with ALP, antiarrhythmic effect was achieved in 31 patients (75.6%). Thus, data from 32 patients were included in study.

A randomized, double-blind, cross-over drugs comparison foreseed sequential administration to each patient of a 7-day course of treatment with each of investigational drugs. Drugs effect evaluation was carried out on the last day of each treatment course, use patient survey, 12-lead ECG and 24-hour Holter ECG monitoring for control methods.

Results. In the course of the treatment with ALF-25 and ALF-50, extracardiac adverse effects manifest themselves with lower frequency and much lesser extent in comparison with those on the background of ALP treatment.

Conclusion. Subjective Allaforте® tolerance is significantly higher in comparison with LAHB standard dosage form due to decrease in frequency and severity of side effects. Allaforте® retains no less antiarrhythmic activity and does not increase negative effect on cardiac conduction system compared with LAHB standard dosage form.

Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (2): 29–37.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-12004

Received: 01.03.2018. Accepted: 25.05.2018.

Keywords:

lappaconitine hydrobromide, Allaforте®, adverse effects, arrhythmia, treatment

Лаппаконитина гидробромид (ЛАГБ) – антиаритмический препарат, относящийся к классу IC по классификации Vaughan–Williams [1]. Его антиаритмические свойства определяют широкие возможности в терапии различных нарушений ритма сердца [1, 2], допуская назначение только пациентам без выраженных органических поражений сердца [3]. В преобладающем большинстве случаев целью лечения служит предупреждение повторных эпизодов аритмии, что предполагает длительное непрерывное лечение препаратом. ЛАГБ позволяет решать эту задачу, во-первых, благодаря своей эффективности и, во-вторых, благодаря отсутствию новых побочных эффектов, развивающихся при его длительном применении.

Тем не менее препарат обладает рядом внекардиальных побочных эффектов, связанных с влиянием на центральную нервную систему (ЦНС), не позволяющим у части больных в полной мере добиться желаемого антиаритмического действия или при его достижении продолжить лечение [1, 2]. Они проявляются такими симптомами, как головокружение, диплопия, нарушение координации движений. Все эти побочные действия (ПД) имеют отчетливую связь с дозой препарата, усиливаясь при ее увеличении, что определяет в ряде случаев невозможность достижения антиаритмического эффекта препарата, также зависящего от дозы. Описанная картина делает актуальной и практически значимой задачу поиска путей устранения нежелательных побочных эффектов ЛАГБ, что возможно через изменение лекарственной формы препарата.

ЛАГБ, попадая в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), относительно быстро всасывается, создавая избыточную концентрацию в плазме крови, которая быстро снижается благодаря активному метаболизму в печени и выведению из организма. Именно избыточная концентрация ЛАГБ определяет его побочные действия и преходящий, часто кратковременный их характер.

Указанное выше делает обоснованным предположение о том, что изменение лекарственной формы ЛАГБ в направлении замедления высвобождения действующего вещества из таблетки, приводящее к замедлению всасывания препарата из ЖКТ, приведет к снижению частоты его ВПД и позволит применять более высокие дозы препарата для достижения необходимого антиаритмического эффекта. Одновременно можно получить пролонгированное действие препарата за счет увеличения разовой дозы, что позволит применять его с меньшей кратностью приемов в сутки и обеспечит удобство его использования при длительном лечении.

Данная идея реализована в виде препарата Аллафорте® (фармцентр «ВИЛАР», Россия), представляющего собой таблетированную лекарственную форму ЛАГБ с замедленным высвобождением действующего вещества из таблетки. Доклинические фармакокинетические исследования показали, что после введения Аллафорте® в желудок животных максимальная концентрация лаппаконитина в плазме крови оказывалась почти втрое ниже той, которая достигалась после приема одинаковой дозы

Аллапинина®. В то же время через 24 ч после приема Аллафорте® концентрация ЛАГБ мало отличалась от таковой после приема Аллапинина®.

Цель настоящего исследования – выявить преимущества в плане частоты и выраженности внекардиального действия (ВКД) препарата Аллафорте® перед препаратом Аллапинин® в лечении пациентов с нарушениями ритма сердца. Для решения поставленных задач наиболее приемлемой фармакодинамической моделью признана частая желудочковая экстрасистолия у пациентов без серьезных органических поражений сердца, важнейшим преимуществом которой является возможность количественной оценки выраженности антиаритмического эффекта препарата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было спланировано как двойное слепое рандомизированное перекрестное сравнение 3 лекарственных форм ЛАГБ: Аллапинин® в таблетках по 25 мг (АЛП), Аллафорте® в таблетках по 25 мг (АЛФ-25) и по 50 мг (АЛФ-50).

Критерии включения: пациенты обоего пола (женщины с отрицательным тестом на беременность) в возрасте от 18 лет и старше с частой желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) (не менее 1000 эктопических импульсов за сутки) при наличии письменного информированного согласия на участие в исследовательском протоколе.

Критериями невключения служили органическая патология сердца (перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, пороки сердца, пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией, первичные заболевания миокарда, гипертрофия миокарда левого желудочка с толщиной стенок >1,4 см); наследственные нарушения реполяризации (синдром укороченного интервала QT, синдром Бругада); проаритмическое действие какого-либо антиаритмического препарата в анамнезе; клинически значимые нарушения предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости, зафиксированные на ЭКГ в покое или во время суточного мониторирования ЭКГ; тяжелые сопутствующие заболевания с нарушениями функции внутренних органов; декомпенсированные эндокринные заболевания. Не включали также пациентов, которые продолжали прием антиаритмических препаратов в сроки до 7 дней перед включением в исследование (в случае предшествующего приема амиодарона – 45 сут), а также пациентов, у которых на этапе скрининга при пробном назначении АЛП в дозе 100 мг/сут отсутствовал антиаритмический эффект в отношении ЖЭ, имело место удлинение интервала PQ более 300 мс, QRS более 25% исходного или более 140 мс, проаритмическое действие препарата или продолжение приема АЛП было невозможным в связи с чрезмерной интенсивностью нежелательных побочных явлений.

Исследование состояло из 2 этапов. На этапе скрининга, проходившем в условиях стационара, выполняли лабораторные и инструментальные обследования, которые включали клинический и биохимический анализ крови,

анализ мочи и тест на беременность (для всех включенных в исследование женщин). Проводили эхокардиографическое исследование, пробу с физической нагрузкой на тредмиле. Регистрировали ЭКГ в 12 отведениях и проводили суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Результаты этих исследований по числу желудочковых эктопических сокращений (ЖЭС) и их градации, длительности интервалов ЭКГ и показателям функции синусового узла в последующем рассматривали как контрольные для оценки действия изучаемых препаратов.

При отсутствии противопоказаний к приему ЛАГБ в условиях открытого протокола назначали Аллапинин® по 25 мг через каждые 6 ч в течение не менее 3 сут. Для оценки действия препарата в последние сутки его приема регистрировали ЭКГ в 12 отведениях и проводили 24-часовое холтеровское мониторирование. По результатам этих исследований окончательно решали вопрос о включении пациентов в исследование.

При определении необходимого числа наблюдений исходили из того, что благодаря спонтанной вариабельности желудочковой эктопической активности повторные многократные оценки действия препарата в группе больных с имеющимся антиаритмическим эффектом лечения выявляют хотя бы однократное его исчезновение у большей пропорции больных, что сильно зависит от длительности наблюдения [4]. Полагали, что в интервале времени, ограниченном 3 нед, при изначальном 100% эффекте случайное его исчезновение может быть определено у 20% пациентов. Таким образом, $\Delta = 0,2$ и $\text{Eta} = 0,201$. Используя парный односторонний тест для 2 пропорций при нулевой гипотезе $H_0: \Delta \leq 0$ и принимая $\alpha = 0,05$ и $(1-\beta) = 0,95$, имеем результат $n=29$ (после округления – 30 пациентов) [Statistica 8.0 (Statsoft Inc., USA)].

На этапе скрининга был обследован 51 пациент. У 4 выявлены критерии невключения в исследование, и 6 пациентов отозвали свое согласие на участие в нем. Из 41 пациента, которым проведено пробное лечение АЛП, антиаритмический эффект достигнут у 31 (75,6%). У 1 пациентки оценить эффект не удалось из-за выраженных побочных действий. Из 9 пациентов с отсутствием эффекта Аллапинина® 1 пациентка с существенным снижением на фоне лечения числа ЖЭС и значительным субъективным улучшением была все же включена в двойное слепое исследование. Таким образом, в эту фазу исследования были включены 32 пациента, демографические и клинические данные которых представлены в табл. 1.

Второй этап, проводившийся в амбулаторных условиях, – рандомизированное двойное слепое перекрестное сравнение препаратов. Оно предусматривало последовательное назначение каждому пациенту курса лечения каждым из изучаемых препаратов длительностью 7 сут. Аллапинин® назначали по 25 мг через каждые 6 ч, в таком же режиме назначали АЛФ-25, а АЛФ-50 назначали по 50 мг, чередуя через каждые 6 ч прием активного препарата и плацебо. Таким образом, АЛФ-50 назначали с интервалом 12 ч. Последовательность курсовых приемов препаратов определялась в процессе рандомизации, которую

Таблица 1. Демографические и клинические данные пациентов

Показатель	Значение
Число пациентов	32
Пол (мужчин/женщин)	13/19
Возраст (лет; мин/макс)	50,1 (25–68)
Масса тела (кг; мин/макс)	75,0 (47–110)
Диагнозы заболевания сердечно-сосудистой системы	
Идиопатические нарушения ритма сердца	16
Гипертоническая болезнь	12
Пролапс митрального клапана	1
Врожденная аномалия аортального клапана	1
Дефект межпредсердной перегородки	1
Вызванная ЖЭС тахикардиомиопатия	1
Сопутствующие нарушения ритма сердца	
Наджелудочковая экстрасистолия	26
Пароксизмальная мерцательная аритмия	1

осуществляли с учетом равной вероятности выпадения каждой из 6 возможных комбинаций.

В период двойного слепого исследования пациенты могли продолжать прием иных лекарственных препаратов по поводу основного заболевания. Не допускались изменения используемой сопутствующей терапии, в том числе дозировок и замены препаратов на иных представителей той же группы. Не допускали применения в ходе исследования иных, кроме основного лечения, антиаритмических препаратов, в том числе верапамила и дилтиазема даже в целях гипотензивной терапии.

Оценку действия препаратов проводили в последние сутки каждого курса лечения, используя в качестве методов контроля опрос пациентов, ЭКГ в 12 отведениях и 24-часовое холтеровское мониторирование.

При опросе подробно выясняли наличие ВПД, характер их проявлений, частоту развития, время появления после приема препарата и продолжительность каждого из эпизодов за период текущего курса лечения, а также предлагали пациенту оценить интенсивность каждого из этих проявлений по 10-балльной шкале. При этом различали минимальную (1–3 балла), среднюю (4–6 баллов) и максимальную (7–9 баллов) степени выраженности ВПД и их полное отсутствие (0 баллов).

Электрокардиограмму в 12 отведениях регистрировали в период 2–3-го часа после очередного приема препаратов («пик» действия). Измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), интервалы *PQ*, *QRS* и *QT*. Измерения проводили вручную по 3 стандартным отведениям ЭКГ при скорости записи 25 мм/с. Проводили не менее 3 повторных измерений, принимая в качестве референтной их среднюю величину. Длительность интервала *QT* определяли в соответствии с рекомендациями Е. Lepeshkin и В. Surawics [5] в отведении, где данный интервал имел максимальное значение. Коррекцию интервала *QT* по частоте ритма выполняли по формуле Bazett [6].

Холтеровское мониторирование ЭКГ выполняли с использованием аппаратуры Астрокард® (ЗАО «Медитек», Россия). Контрольное исследование проводили с регистрацией ЭКГ в 12 отведениях с наложением электродов по системе Mazon–Lika, в последующих исследованиях использовали 3-канальную запись в модифицированных ортогональных отведениях. За весь период наблюдения (24 ч) и за каждый его час в полуавтоматическом режиме определяли частоты ритма сердца, количество ЖЭС с выделением числа одиночных эктопических импульсов, парных и пробежек желудочковой тахикардии (3 ЖЭС и более кряду).

Эффективность препарата оценивали по факту подавления желудочковой эктопической активности (эффект–неэффект). Критерием эффекта служило снижение числа ЖЭС на фоне проводимой терапии с уменьшением общего количества ЖЭС на 70% (по сравнению с результатами суточного мониторирования ЭКГ при включении пациента в исследование), парных ЖЭС – на 90% и более, и полное устранение пробежек желудочковой тахикардии (ЖТ) [7]. Критериями аритмогенного действия препарата являлись 4-кратное и более увеличение общего числа ЖЭС, 10-кратное и более увеличение числа парных ЖЭС или пробежек ЖТ либо появление новых более высоких градаций желудочковой эктопической активности [8].

Учитывая перекрестный дизайн исследования, сравнение изучаемых показателей проводили в одной группе с 3 связанными измерениями. При этом в зависимости от результатов теста Колмогорова–Смирнова на нормальность распределения использовали дисперсионный анализ повторных измерений с учетом поправки Bonferroni или тест Friedman. Сравнение пропорций проводили с использованием Q-теста Cochran. При необходимости сравнения показателей во внутригрупповых выборках (анализ влияния очередности назначения препаратов) использовали однофакторный дисперсионный анализ или критерий Краскелла–Уоллиса при числовых данных, а при сравнении пропорций – критерий χ^2 для тренда. Влияние фактора времени и очередности назначения препаратов оценивали методом анализа для перекрестного исследования [9]. Значимость различий принимали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе двойного слепого исследования 2 пациента выбыли: в одном случае по причине несоблюдения протокола исследования, во втором – в связи с отказом от его продолжения. Оценку эффективности, таким образом, проводили у 30 пациентов, полностью завершивших исследование. Под действием всех 3 препаратов наблюдали резкое снижение числа ЖЭС по сравнению с контрольными значениями (рис. 1, А), которые за 24 ч наблюдения составили для общего числа ЖЭС 10 544 (7043–19 076) (медиана; 95% доверительный интервал), для одиночных ЖЭС – 8029 (4784–11 965), для парных ЖЭС – 9 (2–114) и для пробежек ЖТ – 4,5 (2–1007). Не было отличий ни в абсолютном числе ЖЭС с учетом их оценки отдельно для каждой градации, ни в степени снижения числа ЖЭС по сравнению с контрольным уровнем (табл. 2) при сравнении эффектов 3 лекарственных форм ЛАГБ. Также в каждый час исследования и в разные часы на протяжении суток не было получено различий в числе ЖЭС между 3 лекарственными формами (рис. 1, Б).

В то же время у 7 пациентов на разных этапах лечения отмечалось относительное возрастание числа ЖЭС (см. рис. 1, А), за счет чего происходило исчезновение антиаритмического эффекта, имевшегося при вступлении пациентов в фазу двойного слепого исследования. Такое исчезновение эффекта отмечено у 1 пациента на фоне лечения АЛФ-25, у 2 – на фоне АЛФ-50, у 1 – на фоне АЛП и АЛФ-25, у 2 – на фоне АЛП и АЛФ-50 и у 1 – на фоне всех 3 препаратов. В то же время у пациентки с изначально отсутствовавшим эффектом Аллапинина® он проявился на фоне лечения АЛФ-25 и АЛФ-50, но по-прежнему отсутствовал на фоне АЛП. Таким образом, антиаритмический эффект лечения отмечался у 25 пациентов на фоне АЛП (83,3%), у 27 на фоне АЛФ-25 (90%) и у 25 на фоне АЛФ-50 (83,3%). Различия при этом не имели статистической значимости ($p=0,56$).

Не было значимых различий в показателях антиаритмической эффективности как при сравнении разных препаратов, оказавшихся по рандомизации на одинаковых стадиях очередности двойного слепого назначения, так и при сравнении эффективности каждого из препара-

Таблица 2. Показатели желудочковой эктопической активности на фоне лечения изучаемыми препаратами и степень их снижения по отношению к контрольным значениям

Показатель	Аллапинин®	Алафорте®-25	Алафорте®-50	p
Общее число ЖЭС,	1,5 (0–1131)	8,5 (0–472)	7,5 (0–379)	0,97
Δ%	–100,0 (–100÷–92,2)	–100,0 (–100÷–94,7)	–100 (–100÷–97,7)	0,99
Число одиночных ЖЭС,	1,5 (0–482)	7,5 (0–462)	7,5 (0–349)	0,98
Δ%	–100,0 (–100÷–91,0)	–100,0 (–100÷–92,5)	–99,9 (–100÷ 94,5)	0,99
Число парных ЖЭС,	0,0 (0–0)	0,0 (0–0)	0,0 (0–0)	0,23
Δ%	–100,0 (–100÷–100)	–100,0 (–100÷–100)	–100,0 (–100÷ 99,6)	0,37
Число пробежек ЖТ,	0,0 (0–0)	0,0 (0–0)	0,0 (0–0)	0,71
Δ%	–100,0 (–100÷–100)	–100,0 (–100÷–100)	–100,0 (–100÷–100)	0,73

Примечание. Результаты представлены в виде медианы (25÷75 перцентилей).

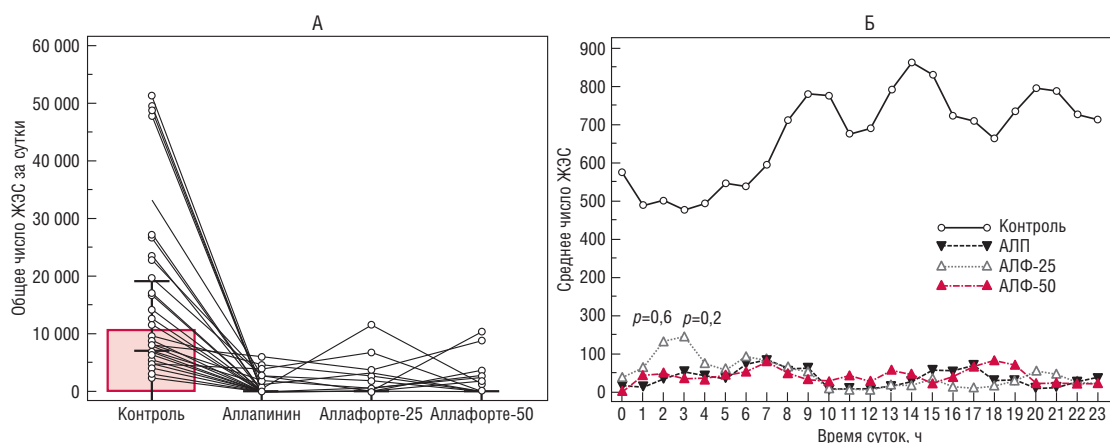


Рис. 1. Изменения общего числа желудочковых эктопических сокращений (ЖЭС) под влиянием изучаемых препаратов

тов на разных стадиях очередности. Во всех 3 группах, образуемых парами препаратов, назначаемых последовательно в прямой и обратной очередности, показатели различия эффекта и показатели временного тренда (δ), рассчитанные по величине процентного подавления общего числа ЖЭС, не имели статистической значимости (табл. 3).

Таким образом, не выявлено различий в антиаритмической эффективности 3 изучавшихся лекарственных форм ЛАГБ, а также влияния на нее последовательности назначения препаратов в двойной слепой стадии исследования.

Длительность интервалов *RR* не отличалась значимо при измерениях на фоне разных препаратов (табл. 4). Длительность интервалов *PQ*, *QRS*, *QT* и *QTc* также не имела значимых различий при их сравнении на фоне действия каждого из препаратов (см. табл. 4). Длительность интервала *PQ* никогда не превышала 240 мс (рис. 2), и не было ни одного случая развития предсердно-желудочковой блокады II степени. Отмечались 6 случаев удлинения комплекса *QRS* более чем на 25% исходного. У 1 пациентки это происходило на всех 3 препаратах, у 1 пациента – на

Таблица 3. Сравнение результатов антиаритмического эффекта перекрестного исследования, смоделированного по плану АБ/БА

Пары препаратов	АЛП против АЛФ-25	АЛП против АЛФ-50	АЛФ-25 против АЛФ-50
Число пар А–Б	10	10	12
Число пар Б–А	8	11	8
Относительная эффективность	-4,41	3,48	-9,12
SD	4,61	5,59	5,35
95%	-13,45-4,63	-7,48-14,43	-19-1,37
P	0,4	0,6	0,2
Временной тренд	-0,88	1,86	1,57
P	0,9	0,8	0,8

Примечание. Здесь и в табл. 6: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

АЛП и у 2 – на АЛФ-25. Однако в абсолютных значениях величина показателя ни в одном случае не превышала допустимых 140 мс (см. рис. 2).

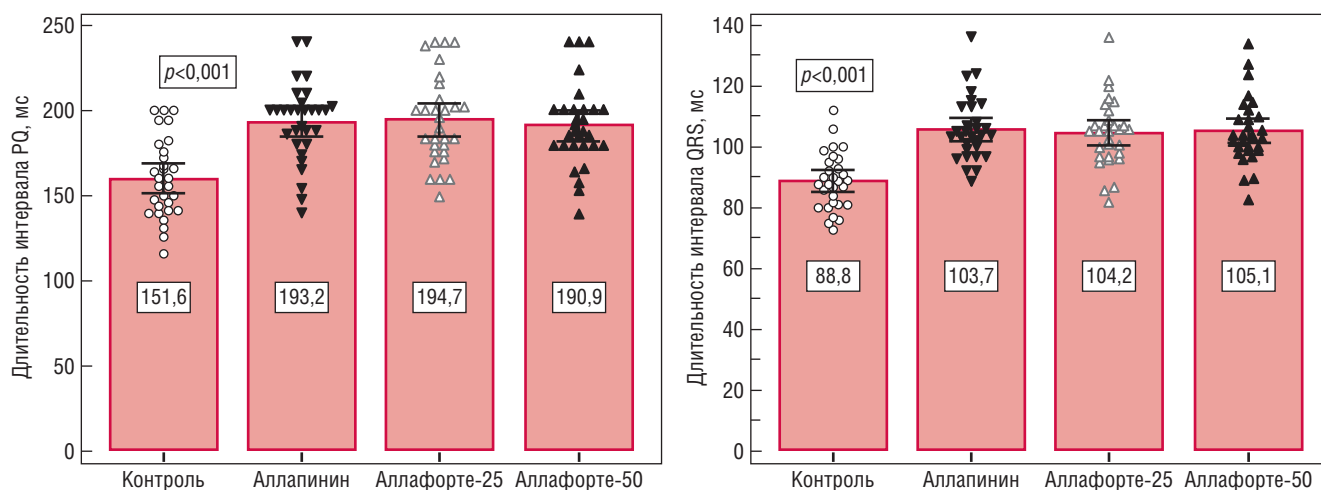


Рис. 2. Изменения длительности интервалов электрокардиограммы под влиянием изучаемых препаратов

Таблица 4. Влияние препаратов на длительность интервалов электрокардиограммы

Показатель	Препарат						p
	Алапинин®		Алафорте®-25		Алафорте®-50		
	средняя	ст. откл.	средняя	ст. откл.	средняя	ст. откл.	
Интервал RR, мс	808,7	97,6	846,3	99,6	824,4	109,3	0,1
Δ%RR от исходного	-8,4	14,3	-3,9	16,6	-6,6	15,5	0,07
Интервал PQ, мс	193,2	23,1	194,7	25,6	190,9	23,8	0,59
Δ%PQ от исходного	21,6	14,0	22,4	13,4	20,45	15,3	0,66
Комплекс QRS, мс	103,0	14,0	104,2	15,2	105,1	14,3	0,62
Δ%QRS от исходного	7,5	14,6	8,6	14,1	9,5	12,9	0,67
Интервал QT, мс	386,2	22,1	392,0	24,8	390,0	26,2	0,33
Δ%QT от исходного	0,06	8,7	1,5	9,1	1,08	10,0	0,32
Интервал QTc, мс	428,1	23,7	425,6	22,6	429,9	23,3	0,54
Δ%QTc от исходного	5,06	9,9	4,6	9,4	5,71	9,4	0,56

Таким образом, не обнаружено различий между АЛП и АЛФ в 2 режимах его применения по их влиянию на функцию синусового узла, предсердно-желудочкового и внутрижелудочкового проведения, а также на процессы реполяризации желудочков.

В общей сложности 27 пациентов имели хотя бы однократно одно из проявлений побочных действий препаратов. В 24 случаях они возникали на фоне лечения АЛП, в 18 – на фоне АЛФ-25, и у 15 пациентов на фоне лечения АЛФ-50. В последнем случае частота их развития была значимо ниже, чем при назначении АЛП (табл. 5). Побочные действия в виде головокружений, диплопии, атаксии и головной боли своим появлением всегда были привязаны к очередному приему препаратов, отставая от него на 30–40 мин, и исчезали через некоторое время (побочные действия с достоверной связью с приемом препаратов). При развитии у одного пациента нескольких из этих ПД они всегда совпадали по времени, причем наибольшую продолжительность имели головокружения. У тех пациентов, у которых головокружения возникали, их продолжительность не отличалась на трех препаратах (см. табл. 5). На фоне приема АЛП число разных проявлений ПД у одного пациента было больше, чем на фоне Аллафорте®, но различия значимы только для пары АЛП против АЛФ-50 (см. табл. 5). ПД у пациентов возникали не после каждого приема препаратов и не каждый день их приема. Пересчитанные на 1-е сутки эпизоды ПД представлены в табл. 5: значимое уменьшение числа эпизодов головокружений и диплопии возникало на фоне АЛФ-25 и АЛФ-50 в сравнении с АЛП, но в отношении атаксии и головной боли различий не выявлено, вероятно, из-за малого числа наблюдений.

Другим побочным действием изучаемых препаратов служило транзиторное повышение артериального давления (выше 140/85 мм рт.ст.). Оно выявлялось вне устойчивой связи с очередным приемом препаратов у 91,7% пациентов с артериальной гипертензией против 11,1% у нормотоников ($p < 0,0001$) и было расценено как со-

мнительно связанное с приемом препаратов. В 4 случаях (13,3%) оно зафиксировано при лечении АЛП и в 6 случаях (20,0%) на фоне лечения как АЛФ-25, так и АЛФ-50 ($p = 0,67$).

Степень выраженности побочных эффектов препаратов, основанная на субъективных оценках пациентами степени тяжести болезненных ощущений в баллах, указывает на явные преимущества 2 лекарственных форм Аллафорте® по сравнению с АЛП (см. табл. 5). Одновременно число пациентов с умеренно и тяжело переносимыми (более 3 баллов) побочными действиями значимо меньше на фоне АЛФ-25 и АЛФ-50 по сравнению с АЛП (см. табл. 5).

Изучение влияния последовательности назначения препаратов в условиях перекрестного исследования показывает, что обе пары сравнения, составленные с АЛП, дают разности суммы баллов побочных действий, указывающие на значимо более высокий балл АЛП (табл. 6). При этом показатель временного тренда не имеет статистической значимости ни в одном случае.

Таким образом, на фоне лечения АЛФ-25 и АЛФ-50 ВПД проявляются с меньшей частотой и в существенно меньшей степени выраженности в сравнении с таковыми на фоне лечения АЛП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Предположение об уменьшении частоты и выраженности ВПД ЛАГБ с применением пролонгированной лекарственной формы находит свое подтверждение в настоящем исследовании. Это неудивительно и отражает общее свойство пролонгированных форм лекарственных препаратов. Замедленное поступление в кровоток действующего вещества устраняет чрезмерно высокие пиковые его концентрации в крови, с чем, как правило, связано развитие побочных эффектов лекарственного препарата. Однако здесь важно подчеркнуть, что все это справедли-

Таблица 5. Характеристики внекардиальных побочных эффектов изучаемых препаратов

Показатель	Алапинин® (1)	Алафорте®-25 (2)	Алафорте®-50 (3)	p	Пары с различием при p<0,05
Число пациентов с ПД	24 (80,0%)	18 (60,0%)	15 (50,0%)	<0,03	1-3
Число проявлений ПД у 1 пациента	1,57	1,20	1,11	<0,04	1-3
Число пациентов с головокружением	19 (63,3%)	14 (46,7%)	12 (40,0%)	0,10	-
Продолжительность эпизода головокружения, мин	38,4	27,6	40,5	0,7	-
Число эпизодов головокружения в сутки	1,43	0,70	0,60	<0,001	1-2; 1-3
Сумма баллов головокружения	2,93	1,07	1,13	<0,0003	1-2; 1-3
Число пациентов с диплопией	14 (46,7%)	7 (23,3%)	4 (13,3%)	<0,002	1-3
Число эпизодов диплопии в сутки	0,97	0,31	0,24	<0,0001	1-2; 1-3
Сумма баллов диплопии	2,13	0,33	0,50	<0,0001	1-2; 1-3
Число пациентов с атаксией	6 (20,0%)	6 (20,0%)	4 (13,3%)	0,51	-
Число эпизодов атаксии в сутки	0,33	0,27	0,27	0,9	-
Сумма баллов атаксии	0,73	0,73	0,37	0,28	-
Число пациентов с головной болью	4 (13,3%)	3 (10,0%)	7 (23,3%)	0,11	-
Число эпизодов головной боли в сутки	0,11	0,12	0,11	0,87	-
Сумма баллов головной боли	0,50	0,23	0,57	0,26	-
Сумма баллов всех ПД	6,50	2,43	3,00	<0,001	1-2; 1-3
Сумма баллов ПД с достоверной связью	6,3	2,0	2,5	<0,0002	1-2; 1-3
Число пациентов с ПД более 3 баллов	14 (46,7%)	5 (16,7%)	4 (13,3%)	<0,003	1-2; 1-3

Примечание. Количественные данные представлены в виде средних арифметических величин.

во в отношении зависящих от дозы, т.е. прогнозируемых нежелательных явлений. Для ЛАГБ к таковым относятся влияния на ЦНС в виде головокружения, диплопии, атаксии. Именно в отношении этих симптомов выявляются преимущества использования пролонгированных форм ЛАГБ. Еще одно известное и проявившееся в настоящем исследовании побочное действие ЛАГБ – повышение артериального давления (АД), остается неизменным в частоте своего развития при использовании разных лекарственных форм ЛАГБ.

Природа этого нежелательного явления до настоящего времени остается малоизвестной. Ни в одном из исследований гемодинамических эффектов ЛАГБ не было продемонстрировано его непосредственное влияние на артериальное давление (АД) [10, 11]. Напротив, отмечены тенденция к снижению среднего АД и признаки вазодилатирующего действия препарата. В то же время клинический опыт показывает, что на фоне длительного лечения препаратом могут возникать гипертензивные реакции, требующие коррекции гипотензивной терапии или даже отказа от продолжения лечения. В нашем исследовании гипертензия носила транзиторный характер и не имела отчетливой связи с приемом очередных доз препаратов. С другой стороны, она имела тесную связь с основным заболеванием пациентов, проявляясь почти исключительно у больных артериальной гипертензией. Можно предполагать целый ряд механизмов гипертензивного действия ЛАГБ у больных артериальной гипертензией, но до их детального выяснения в специальных исследованиях следует помнить о возможности такого

нежелательного явления, которое не устраняется применением пролонгированной формой препарата.

Снижение частоты и степени выраженности внекардиальных побочных эффектов при применении пролонгированных форм ЛАГБ по сравнению с Аллапинином® имеет два важных последствия. Во-первых, большее число пациентов может с успехом применять ЛАГБ для лечения различных форм нарушений ритма сердца. При применении Аллапинина® ограничения, связанные с побочными действиями препарата, касаются около 6% пациентов, у которых возникают непереносимые побочные действия

Таблица 6. Сравнение степени выраженности побочных эффектов в баллах в перекрестном исследовании, смоделированном по плану АБ/БА

Пары препаратов	АЛП против АЛФ-25	АЛП против АЛФ-50	АЛФ-25 против АЛФ-50
Число пар А-Б	10	10	12
Число пар Б-А	8	11	8
Относительная безопасность	5,26	4,04	0,08
SD	1,52	1,55	0,72
95%	2,29-8,24	0,99-7,09	-1,34-1,50
P	<0,01	<0,02	0,95
Временной тренд	-0,86	1,86	0,83
P	0,6	0,3	0,3

и требуется прекращение лечения [2]. Еще у 30–45% больных, у которых побочные действия умеренно выражены и возможно продолжение лечения, его эффективность оказывается под угрозой как за счет постоянного стремления снизить дозу препарата, что приводит к исчезновению эффекта, так и за счет невозможности при необходимости увеличить дозу для поддержания эффективного лечения. Результаты нашего исследования показывают, что по сравнению с АЛП, лечение которым сопровождается побочными действиями с интенсивностью более 3 баллов в 47% случаев, использование АЛФ-25 и АЛФ-50 уменьшает число таких больных до 13 и 17%, т.е. более чем вдвое.

Во-вторых, применение пролонгированной формы ЛАГБ создает удобство для продолжения длительного лечения, допуская снижение числа приемов препарата в сутки. Результаты лечения АЛФ-50 наглядно демонстрируют такую возможность: антиаритмическая эффективность сохраняется в полной мере, и при этом необычно высокие разовые дозы препарата в 50 мг не проявляются большим числом побочных эффектов по сравнению с более частым приемом вдвое меньшей разовой дозы. Для достижения необходимого антиаритмического эффекта Аллапинина® нередко требуется применение суточных доз, превышающих дозу 100 мг, которая была использована в настоящем исследовании. Его результаты дают все основания полагать, что с использованием пролонгированных форм ЛАГБ возможно достижение таких более высоких доз без развития внекардиальных побочных эффектов и токсических влияний на проводящую систему сердца. Это, однако, требует подтверждения в будущих специальных исследованиях.

Пока, основываясь на результатах проведенного исследования, можно указать, что опасения, связанные с возможным более выраженным влиянием ЛАГБ на проводящую систему сердца при применении пролонгированных форм препарата (кумулятивное действие), не оправдались. Степень выраженности влияния АЛФ-25 и АЛФ-50 на показатели предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости не отличаются от таковых при лечении АЛП.

Итак, в настоящем исследовании в качестве фармакодинамической модели использована желудочковая экстрасистолия, которая благодаря своему перманентному течению и возможностям количественной оценки является наилучшей для фармакодинамических исследований антиаритмических препаратов класса IC. В то же время полученные результаты по выраженности антиаритмической активности препарата, которая неспецифична для отдельных форм аритмий, степени выраженности его влияния на проводящую систему сердца и выраженности побочных эффектов позволяют распространить выводы настоящего исследования применительно к лечению других форм нарушений ритма сердца, для лечения которых показано назначение ЛАГБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Субъективная переносимость препарата Аллафорте® существенно выше по сравнению со стандартной лекарственной формой ЛАГБ (Аллапинин®) за счет снижения частоты появлений и степени выраженности нежелательных побочных явлений. Аллафорте® сохраняет **неменьшую антиаритмическую активность в сравнении со стандартной лекарственной формой**, в том числе при режиме назначения 2 раза в сутки. Аллафорте® не приводит к усилению отрицательного влияния на проводящую систему сердца по сравнению со стандартной лекарственной формой ЛАГБ.

Исследование выполнено в соответствии с принципами GCP с разрешения Департамента государственного регулирования по обращению лекарственных средств (№ 379 от 19 июня 2013 г.) и одобрения Комитета по вопросам этики в клинической кардиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России при спонсорской поддержке ЗАО «Фармцентр ВИЛАР» (Россия).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва:

Соколов Сергей Федорович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца

Беляева Мария Михайловна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца

E-mail: cardio-rus@mail.ru

Бакалов Сергей Алексеевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением нарушений ритма сердца

Голицын Сергей Павлович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца

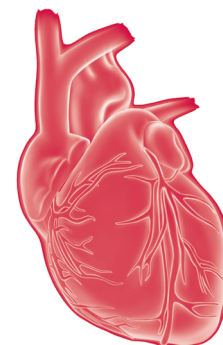
E-mail: golitsyn@cardio.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Соколов С.Ф., Беляева М.М., Бакалов С.А., Голицын С.П. Сравнительная эффективность и безопасность двух лекарственных форм лаппаконитина гидробромида при желудочковой экстрасистолии у больных без органической патологии сердца // Кардиология. 2017. № 4. С. 45–52
2. Джахангиров Ф.Н., Соколов С.Ф. Новый антиаритмический препарат Аллапинин (фармакология и клиническое применение). Ташкент, 2004.
3. Соколов С.Ф., Джахангиров Ф.Н. Антиаритмический препарат аллапинин: обзор результатов клинического изучения // Кардиология. 2002. № 7. С. 96–102.
4. Reiffel J.A., Ester N.A. M., Waldo A.L. et al. A Consensus report on antiarrhythmic drug use // Clin. Cardiol. 1994. Vol. 17. P. 103–116.
5. Anderson J.L. et al. Spontaneous variability in ventricular ectopic activity during chronic antiarrhythmic therapy // Circulation. 1990. Vol. 82. P. 830–840.
6. Lepeschkin E., Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram // Circulation. 1952. Vol. 6. P. 378–388.
7. Funck-Bretano C., Jalion P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations // Am. J. Cardiol. 1993. Vol. 72, N 26. P. 78B–181B.
8. Lown B., Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease // Circulation. 1971. Vol. 44. P. 130–142.
9. Michelson E.L., Morganroth J. Spontaneous variability of complex ventricular arrhythmias detected by long-term electrocardiographic recording // Circulation. 1980. Vol. 61. P. 690–695.
10. Hills M., Armitage P. The two-period cross-over clinical trial // Br. J. Clin. Pharmacol. 1979. Vol. 8. P. 7–20.
11. Асымбекова Э.У., Бунин Ю.А., Померанцев Е.В. и др. Влияние ритмилена и аллапинина на гемодинамику и сократимость миокарда у больных с нарушениями ритма сердца // Кардиология. 1987. № 4. С. 68–71.
12. Кадырова М.М., Соболев Ю.С., Соколов С.Ф. и др. Влияние нового антиаритмического препарата аллапинин на гемодинамику у больных с постоянной формой мерцательной аритмии до и после восстановления синусового ритма // Кардиология. 1990. № 4. С. 87–91.

REFERENCES

1. Sokolov S.F., Belyaeva M.M., Bakalov S.A., Golitsin S.P. Comparative efficacy and safety of two dosage forms of lappaconitine hydrobromide in ventricular extrasystole in patients without organic heart disease. Kardiologiya [Cardiology]. 2017; 4: 45–52.
2. Dzhakhangirov F.N., Sokolov S.F. New antiarrhythmic medicine Allapinin (pharmacology and clinical use). Tashkent, 2004.
3. Sokolov S.F., Dzhakhangirov F.N. Antiarrhythmic medicine allapinin: a review of the results of clinical study. Kardiologiya [Cardiology]. 2002; 7: 96–102.
4. Reiffel J.A., Ester N.A.M., Waldo A.L., et al. A Consensus report on antiarrhythmic drug use. Clin Cardiol. 1994; 17: 103–16.
5. Anderson J.L., et al. Spontaneous variability in ventricular ectopic activity during chronic antiarrhythmic therapy. Circulation. 1990; 82: 830–40.
6. Lepeschkin E., Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram. Circulation. 1952; 6: 378–88.
7. Funck-Bretano C., Jalion P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. Am J Cardiol. 1993; 72 (26): 78B–181B.
8. Lown B., Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. Circulation. 1971; 44: 130–42.
9. Michelson E.L., Morganroth J. Spontaneous variability of complex ventricular arrhythmias detected by long-term electrocardiographic recording. Circulation. 1980; 61: 690–5.
10. Hills M., Armitage P. The two-period cross-over clinical trial. Br J Clin Pharmacol. 1979; 8: 7–20.
11. Asymbekova E.U., Bunin Yu.A., Pomerantsev E.V. et al. Influence rytmilen and allapinine on hemodynamics and myocardial contractility in patients with heart rhythm disorders. Kardiologiya [Cardiology]. 1987; 4: 68–71.
12. Kadyrova M.M., Sobol' Yu.S., Sokolov S.F. et al. The effect of the new antiarrhythmic medicine allapinin on hemodynamics in patients with a permanent form of atrial fibrillation before and after sinus rhythm restoration. Kardiologiya [Cardiology]. 1990; 4: 87–91.



Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий

Дьячков В.А.,
Рубаненко А.О.,
Щукин Ю.В.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава
России

В статье приведена информация об особенностях течения, диагностики и ведения пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий с учетом современных клинических рекомендаций.

Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, пожилой пациент

Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 2. С. 38–47.

doi: 10.24411/2309-1908-2018-12005

Статья поступила в редакцию: 17.04.2018. Принята в печать: 25.05.2018.

Elderly patients with atrial fibrillation

Dyachkov V.A., Rubanenko A.O., Shchukin Yu.V.

Samara State Medical University

The article shows information about diagnostics and treatment of elderly patients with atrial fibrillation according to clinical guidelines.

Keywords:

atrial fibrillation, elderly patients

Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (2): 38–47.

doi: 10.24411/2309-1908-2018-12005

Received: 17.04.2018. Accepted: 25.05.2018.

Как известно, старение населения земного шара связано с уменьшением рождаемости и увеличением продолжительности жизни, что приводит к постепенному росту численности людей пожилого и старческого возраста и в конечном итоге к преобладанию доли людей старше 60 лет над молодыми [1]. К 2050 г. прогнозируется увеличение доли людей старше 60 лет с 11 до 22% [2]. Так, в Российской Федерации по состоянию на 2015 г. доля людей старше 60 лет была 20–24%, в то время как к 2050 г. прогнозируется увеличение до 25–29% [3].

Вследствие этого к 2050 г. эксперты ожидают также рост числа сердечно-сосудистых заболеваний, как известно, во многом зависящих от возраста и увеличивающихся по мере старения организма. В Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания преобладают в структуре смертности населения и составляют 55,4% у людей пожилого возраста и до 77% у людей старческого возраста и долгожителей [4]. Кроме того, увеличение возраста сопровождается ростом осложнений, продолжительности госпитализаций и, следовательно, затрат на лечение и реабилитацию пациентов. Особенностью больных пожилого и старческого возраста также является коморбидность, следовательно, они часто нуждаются в назначении большого количества лекарственных препаратов, а также в участии специалистов разного профиля. Также у пациентов пожилого возраста нередко наблюдается снижение функции почек, что требует осто-

рожного назначения многих препаратов (часто в сниженных дозах) и проведения более тщательного контроля за проводимой терапией.

Одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний у лиц пожилого возраста является фибрилляция предсердий, особенности которой рассмотрены далее.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Определение

Фибрилляция предсердий (ФП) – суправентрикулярная тахикардия с хаотической электрической активностью предсердий с частотой 350–700 импульсов в минуту, приводящей к выпадению их генерализованного сокращения.

Распространенность, заболеваемость и смертность больных с фибрилляцией предсердий

ФП, как известно, относится к числу наиболее распространенных аритмий сердца в клинической практике, встречаясь у 3% взрослого населения в возрасте от 20 лет и старше [5]. В 2010 г. ФП страдали 20,9 млн мужчин и 12,6 млн женщин во всем мире.

Распространенность и заболеваемость ФП значительно увеличивается с возрастом (табл. 1) [5], при этом для людей в возрасте 60–64 лет она составляет 1064,1; 65–69 лет – 1659,4; 70–74 лет – 2446,3; 75–79 лет – 3465,9;

Таблица 1. Ассоциация возраста и риска развития фибрилляции предсердий (ФП)

Возраст, годы	Отношение рисков развития ФП
50–59	1,0
60–69	4,98
70–79	7,35
80–89	9,33

в возрасте 80 лет и более – 5279,1 на 100 000 населения. Указанная выше тенденция сохраняется как для мужчин, так и для женщин в экономически развитых и развивающихся странах [6].

ФП встречается чаще у пациентов мужского пола, в то время как риск смерти от всех заболеваний у женщин, страдающих данной аритмией, выше, чем у мужчин.

ФП ассоциируется:

- с увеличением смертности (в 1,5 раза у мужчин и в 2 раза у женщин);
- увеличением частоты госпитализаций (10–40% пациентов с ФП госпитализируются каждый год);
- снижением качества жизни, дисфункцией левого желудочка (определяется у 20–30% пациентов с ФП);
- когнитивной дисфункцией (особенно у пожилых пациентов);
- увеличениями затрат на лечение.

ПАЦИЕНТ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Пациенты с ФП пожилого и старческого возраста имеют много отличий по сравнению с пациентами молодого возраста:

- наличие многочисленных сопутствующих заболеваний;
- более высокий риск развития кардиоэмболического инсульта;
- более высокий риск развития кровотечений в ходе антикоагулянтной терапии;
- более высокая частота постоянной формы ФП;
- часто атипичные жалобы и симптомы;
- снижение чувствительности частоты желудочкового ритма к действию симпатического отдела вегетативной нервной системы («старение» проводящей системы);
- более высокая вероятность проаритмогенного действия лекарственных препаратов ввиду частой встречаемости снижения функции печени и почек;
- меньшая частота диагностированной ФП.

В целом следует отметить, что у пациентов пожилого и старческого возраста часто наблюдаются различные изменения морфофункционального состояния миокарда, такие как: увеличение продолжительности потенциала действия, изменение структуры кардиомиоцитов и продолжительности рефрактерного периода, апоптоз и некроз клеток, компенсаторное увеличение размеров

оставшихся кардиомиоцитов, а также повышение количества интерстициального коллагена и сопутствующее нарушение эластических свойств волокон [7].

ФАКТОРЫ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Кроме возраста, существует большое количество факторов риска и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, достоверно ассоциируемых с фибрилляцией предсердий (табл. 2) [5].

Таблица 2. Факторы риска развития фибрилляции предсердий (ФП)

Фактор риска/заболевание	Ассоциация с ФП
Генетическая предрасположенность	0,4–3,2
Артериальная гипертензия	1,32
Сердечная недостаточность	1,43
Клапанные пороки сердца	2,42
Инфаркт миокарда	1,46
Дисфункция щитовидной железы	
Гипотиреоз	1,23
Субклинический гипертиреоз	1,31
Гипертиреоз	1,42
Ожирение	
Нет	1,0
Избыточная масса тела	1,13
Ожирение	1,37
Сахарный диабет	1,25
ХОБЛ	
ОФВ ₁ ≥80%	1,0
ОФВ ₁ ≤60–80%	1,28
ОФВ ₁ <60%	2,53
Обструктивное апноэ сна	2,18
Хроническая болезнь почек	
Нет	1,0
Стадия I или II	2,67
Стадия III	1,68
Стадия IV или V	3,52
Курение	
Никогда	1,0
В прошлом	1,32
В настоящее время	2,05
Употребление алкоголя	
Нет	1,0
1–6 порций в неделю	1,01
7–14 порций в неделю	1,07
15–21 порция в неделю	1,14
>21 порции в неделю	1,39
Привычная активная тренировка	
Без тренировки	1,0
Менее 1 дня в неделю	0,9
1–2 дня в неделю	1,09
3–4 дня в неделю	1,04
5–7 дней в неделю	1,20

Таблица 3. Ведение пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и сопутствующей патологией

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Раннее хирургическое лечение рекомендуется при тяжелой недостаточности митрального клапана, сохранной функции левого желудочка и впервые возникшей ФП, даже при отсутствии симптомов, особенно если выполнение хирургической операции представляется эффективным	IIa	C
Ранняя митральная вальвулотомия должна быть рассмотрена у бессимптомных пациентов с тяжелым митральным стенозом, подходящей анатомией клапана и впервые возникшей ФП	IIa	C
Пациентам с ФП и ожирением следует рекомендовать снижение массы тела в комплексе с коррекцией других факторов риска (ФР) с целью снижения количества эпизодов ФП и уменьшения симптомов	IIa	B
При возникновении ФП на фоне острого респираторного заболевания или обострения хронической легочной патологии в первую очередь необходимо провести коррекцию гипоксемии и ацидоза	IIa	C
У всех пациентов с ФП необходимо исключить синдром обструктивного ночного апноэ	IIa	B
Необходима оптимальная терапия, направленная на коррекцию обструктивного ночного апноэ, с целью уменьшения частоты рецидивов ФП и улучшения контроля заболевания	IIa	B
Оценка функции почек с помощью уровня креатинина сыворотки крови или клиренса креатинина рекомендуется всем пациентам с ФП для выявления заболеваний почек и правильного дозирования препаратов для лечения ФП	I	A
Всем пациентам с ФП, получающим пероральные антикоагулянты, необходимо оценивать функцию почек как минимум 1 раз в год для своевременного выявления хронической патологии почек	IIa	B

Распространенность многих указанных выше заболеваний и факторов риска увеличивается с возрастом, приводя также к дальнейшему росту и частоты развития ФП. Пациенты с коморбидными заболеваниями имеют различия в тактике ведения (табл. 3) [8].

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ, РИСК ИНСУЛЬТА И КРОВОТЕЧЕНИЙ

ФП ассоциируется со значительным увеличением риска развития инсульта, в то же время женщины с ФП, особенно пожилого и старческого возраста, имеют более высокий риск развития инсульта по сравнению с мужчинами. 20–30% всех инсультов имеют кардиоэмболическое происхождение, связанное с образованием тромбов в ушке левого предсердия с дальнейшей тромбоэмболией в церебральные артерии.

Пациенты пожилого и старческого возраста имеют значительно более высокий риск развития инсульта, что было подтверждено во многих исследованиях и отражено в современных шкалах оценки риска инсульта, таких как CHA₂DS₂VASc (табл. 4) [8, 9]. Кроме того, в данную шкалу включены такие факторы риска, как сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сосудистые заболевания, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), частота которых также значимо увеличивается с возрастом.

Таблица 4. Факторы риска инсульта у больных с фибрилляцией предсердий по шкале CHA₂DS₂VASc

Фактор риска	Баллы
Застойная сердечная недостаточность (СН) Признаки/симптомы СН или объективные доказательства снижения фракции выброса левого желудочка	+1
Артериальная гипертензия Артериальное давление в состоянии покоя более 140/90 мм рт.ст., по крайней мере при двух повторных измерениях, или текущая антигипертензивная терапия	+1
Возраст 75 лет и старше	+2
Сахарный диабет Гликемия натощак >7 ммоль/л или лечение пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином	+1
Перенесенный инсульт, ТИА или тромбоэмболия	+2
Сосудистые заболевания Перенесенный инфаркт миокарда, заболевания периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте	+1
Возраст 65–74 года	+1
Пол (женский)	+1

Пациенты пожилого и старческого возраста наряду с повышенным риском инсульта имеют также и повышенный риск кровотечений, и поэтому возраст включен в современные шкалы оценки риска кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии в качестве немодифицируемого фактора риска [8]. В частности, возраст пациентов в качестве риска кровотечений приводится в шкалах HAS-BLED, ABC bleeding score, HEMORR2HAGES, ATRIA, ORBIT.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Модифицируемые факторы риска кровотечения

- Артериальная гипертензия [особенно когда систолическое артериальное давление (САД) >160 мм рт.ст.].
- Лабильное международное нормализованное отношение (МНО) или период времени в терапевтическом диапазоне (ТДВ) <60% у пациентов, принимающих антагонисты витамина К (АВК).
- Прием лекарственных препаратов, предрасполагающих к развитию кровотечения, таких как антитромботические и нестероидные противовоспалительные средства.
- Чрезмерное употребление алкоголя (>8 доз в нед).

Потенциально модифицируемые факторы риска кровотечения

- Анемия.
- Нарушение функции почек.
- Нарушение функции печени.
- Снижение количества тромбоцитов или нарушение их функции.

Немодифицируемые факторы риска кровотечения

- Возраст (>65 лет, ≥75 лет).
- Большое кровотечение в анамнезе.
- Перенесенный инсульт.
- Хронический диализ у пациентов с хронической болезнью почек или трансплантация почки.
- Цирроз печени.
- Злокачественное новообразование.
- Генетические факторы.

Биомаркеры риска кровотечений

- Высокочувствительный тропонин.
- Фактор роста и дифференцировки-15.

КЛАССИФИКАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В настоящее время ФП подразделяется на следующие формы:

- впервые возникшая (впервые диагностированная ФП);
- пароксизмальная форма (приступы ФП купируются самостоятельно, некоторые пароксизмы могут про-

должаться в течение 7 дней, эпизоды ФП, которые купированы в течение 7 дней);

- персистирующая форма (ФП, продолжающаяся более 7 дней, включая различные способы кардиоверсии);
- длительно персистирующая форма (ФП продолжается более 1 года, когда принято решение придерживаться стратегии контроля ритма);
- постоянная форма (врач и пациент отказались от купирования ФП, принята стратегия контроля частоты сердечных сокращений).

Более чем у половины пациентов пожилого и старческого возраста чаще встречается постоянная форма ФП.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

В настоящее время выделяют следующие клинические типы ФП.

- Вторичная ФП у больных со структурными поражениями сердца.
- Очаговая ФП.
- Полигенная ФП.
- Постоперационная ФП.
- ФП у больных с митральным стенозом или протезами клапанов.
- ФП у спортсменов.
- Моногенная ФП.

У пациентов пожилого и старческого возраста преобладает вторичная ФП, поскольку у них часто наблюдаются систолическая или диастолическая дисфункция, длительно существующая артериальная гипертензия или гипертрофия левого желудочка. Также у пожилых пациентов более высокий риск развития послеоперационной ФП по сравнению с молодыми.

Пациенты с ФП могут иметь или не иметь («немая» ФП) клинических симптомов. Клинические симптомы у пациентов с ФП включают в себя апатию, сердцебиение, одышку, дискомфорт в грудной клетке, нарушения сна и психосоциальный стресс. Выраженность симптомов оценивается по шкале EHRA (European Heart Rhythm Association symptom scale) (табл. 5) [9]. Среди всех пациентов с ФП около 25–40% не имеют или имеют незначительные симптомы, а 15–30% тяжелые или инвалидизирующие симптомы. В то же время симптомы по шкале EHRA взаимосвязаны со старческой астенией у пациентов с ФП [10].

ДИАГНОСТИКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Диагностика ФП у пациентов пожилого и старческого возраста основана на следующих ЭКГ-критериях:

- отсутствие зубцов P;
- наличие волн f с частотой 350 в минуту и более;
- различные интервалы R–R;
- различная высота зубцов R в одном отведении.

Таблица 5. Модифицированная шкала EHRA

Класс EHRA	Симптомы	Описание
1	Симптомов нет	Фибрилляция предсердий (ФП) не сопровождается симптомами
2a	Легкие симптомы	Нормальная повседневная активность не нарушена на фоне симптомов, связанных с ФП
2b	Средневыраженная симптоматика	Нормальная повседневная активность не нарушена на фоне симптомов, связанных с ФП, но пациент ощущает проявления аритмии
3	Выраженные симптомы	Повседневная активность нарушена на фоне симптомов, связанных с ФП
4	Инвалидизирующие симптомы	Нормальная повседневная активность невозможна

В то же время эпизод ФП продолжительностью более 30 с является диагностическим. Наличие «немой» или недокументированной ФП часто является причиной инсульта или даже смерти пациентов. Повысить выявление ФП можно с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ или кратковременной повторной записи ЭКГ в течение дня (особенно у пожилых пациентов). Выявление ФП, особенно «немой», позволяет улучшить использование новых диагностических приборов, в том числе управляемых самим пациентом и имплантируемых аппаратов для длительного мониторирования ЭКГ.

Более сложную группу для диагностики ФП представляют пациенты с кардиостимуляторами и имплантируемыми устройствами, учитывая тот факт, что большая часть из них – пациенты пожилого и старческого возраста. У этих пациентов диагностику ФП рекомендуется проводить по схеме, представленной на рис. 1 [8].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Основные направления терапии пациентов с ФП:

- контроль ритма в остром периоде (стабилизация гемодинамики);
- коррекция предрасполагающих факторов (снижение кардиоваскулярного риска);
- оценка риска инсульта (профилактика инсульта);
- оценка частоты сердечных сокращений (контроль ЧСС);
- оценка симптомов ФП (уменьшение выраженности симптомов).

Стратегия контроля ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий

Контроль ритма у пациентов с ФП проводится по принципам, представленным на рис. 2 [8].

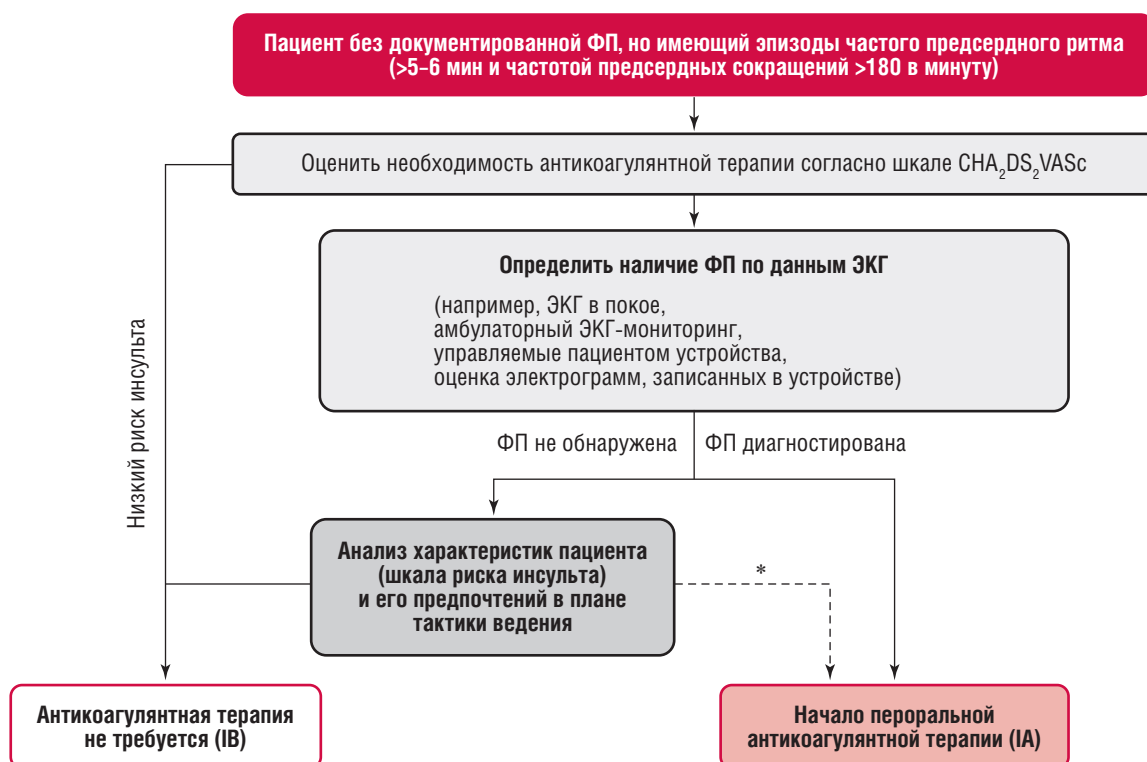


Рис. 1. Ведение пациентов с эпизодами сокращения предсердий с высокой частотой, зарегистрированными имплантированными устройствами

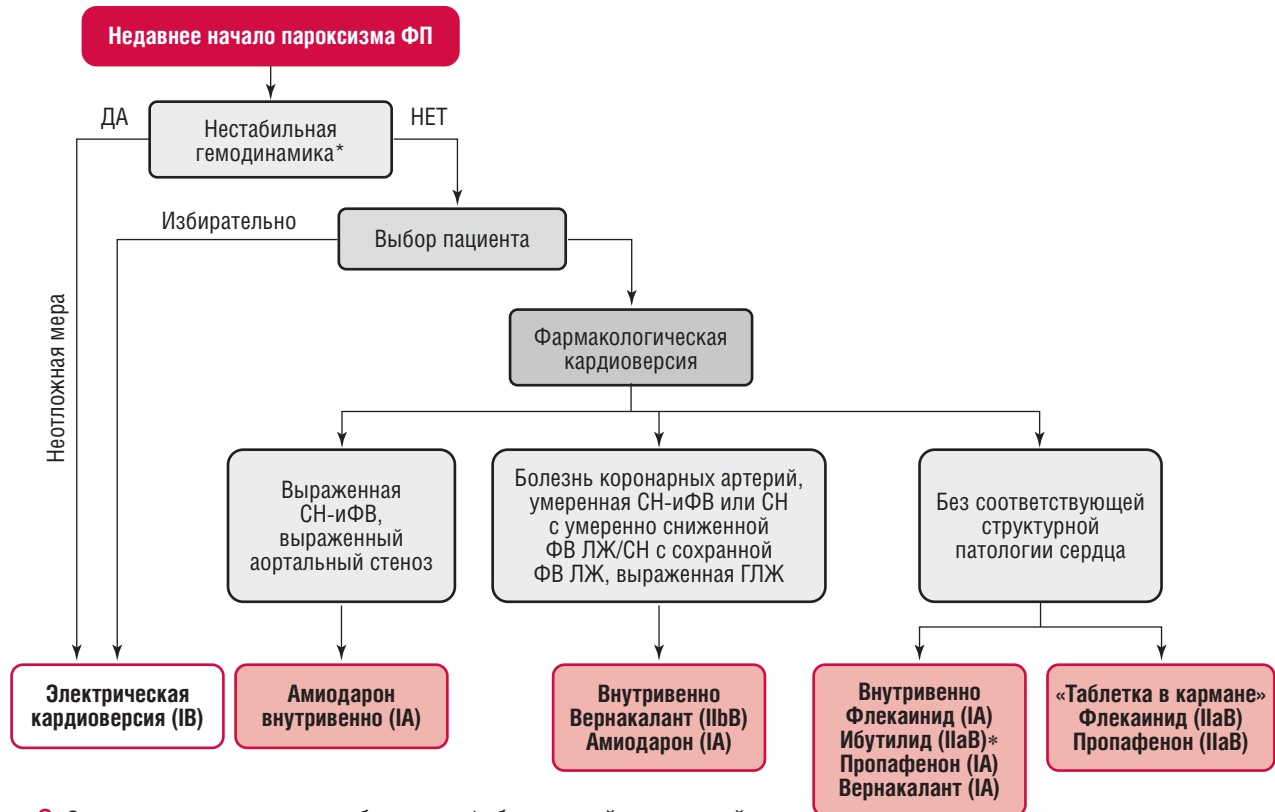


Рис. 2. Стратегия контроля ритма у больных с фибрилляцией предсердий
*Ибутидил не следует использовать у пациентов с удлиненным интервалом QT.
Здесь и на рис. 2–5: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

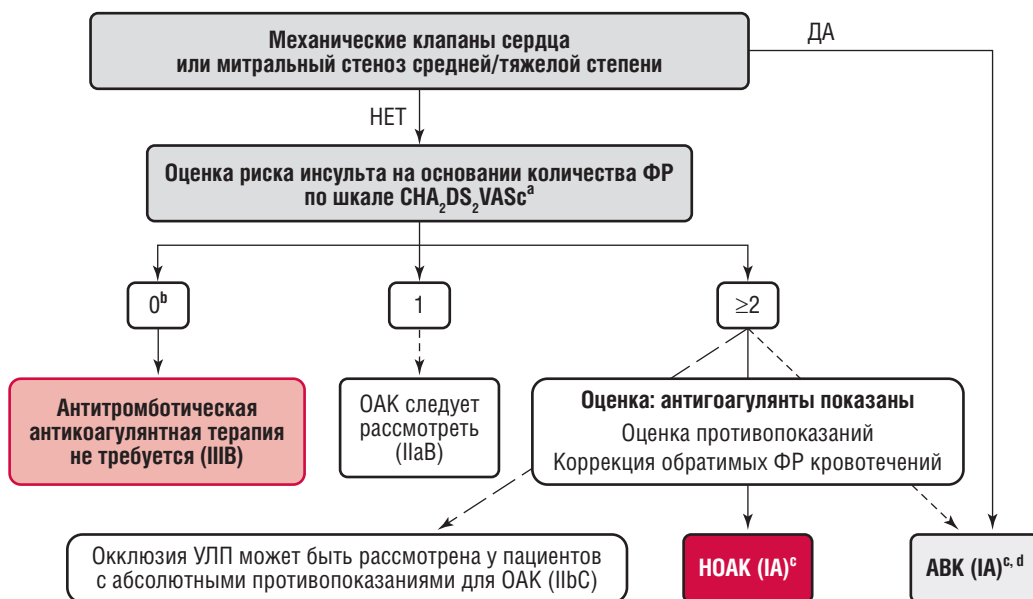


Рис. 3. Профилактика инсульта у больных с фибрилляцией предсердий
a – шкала CHA₂DS₂VASc; b – включает женщин без других факторов риска инсульта; c – IIaB для женщин только с одним дополнительным фактором риска инсульта; d – IB для пациентов с механическими клапанами сердца или митральным стенозом.

Профилактика инсульта у больных с фибрилляцией предсердий

В настоящее время рекомендуется осуществлять профилактику инсульта у больных с ФП по схеме, представленной на рис. 3 [8]. При этом следует помнить следующие положения:

- антитромбоцитарные и антикоагулянтные препараты не показаны пациентам с 0 баллов по шкале CHA₂DS₂VASc;
- у пациентов с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc следует рассмотреть целесообразность назначения пероральных антикоагулянтов;

Таблица 6. Рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП)

Рекомендация	Степень рекомендаций	Уровень доказательности
Терапия пероральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендована всем мужчинам с ФП, имеющим сумму баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ VASc ≥ 2	I	A
Терапия пероральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендована всем женщинам с ФП, имеющим сумму баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ VASc ≥ 3	I	A
Терапию пероральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболических осложнений следует рассмотреть у мужчин с ФП, имеющих сумму баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ VASc = 1, принимая во внимание индивидуальные характеристики и предпочтения пациента	IIa	B
Терапию пероральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболических осложнений следует рассмотреть женщинам с ФП, имеющим сумму баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ VASc = 2, принимая во внимание индивидуальные характеристики и предпочтения пациента	IIa	B
Пациентам с ФП и митральным стенозом средней или тяжелой степени либо при наличии механических протезов клапанов сердца с целью профилактики инсульта рекомендована терапия АВК (МНО 2–3 или выше)	I	B
При назначении пероральных антикоагулянтов пациентам с ФП, в случае отсутствия противопоказаний к приему новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) (апиксабан, дабигатран, эдоксабан или ривароксабан) их применение более предпочтительно, чем прием АВК	I	A
При лечении АВК следует поддерживать терапевтический диапазон (ТДВ) на максимально высоком уровне и постоянно мониторировать	I	A
У пациентов с ФП, уже принимающих АВК, можно осуществить перевод на терапию НОАК, если показатель ТДВ не очень хорошо контролируется, несмотря на хорошую приверженность, или если имеется предпочтение пациента при отсутствии противопоказаний для НОАК (например, протезированные клапаны)	IIb	A
Комбинации пероральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов увеличивают риск кровотечений, их необходимо избегать у пациентов с ФП при отсутствии других показаний для назначения антиагрегантов	III	B
У мужчин или женщин с ФП без дополнительных ФР инсульта антикоагулянтная или антиагрегантная терапия не рекомендована для профилактики инсульта	III	B
Монотерапия антиагрегантами не рекомендована для профилактики инсульта у пациентов с ФП, несмотря на расчетное значение риска инсульта.	III	A
НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан) не рекомендуются для использования у пациентов с механическими клапанами сердца (уровень доказательности B) или со средним и тяжелым митральным стенозом (уровень доказательности C)	III	B/C

- новые пероральные антикоагулянты противопоказаны пациентам с механическими протезами клапанов сердца и митральным стенозом средней или тяжелой степени, этим пациентам для профилактики инсульта назначается варфарин;
- при противопоказании для антикоагулянтов может быть рассмотрена возможность окклюзии ушка левого предсердия;
- новые пероральные антикоагулянты предпочтительнее, чем варфарин, при отсутствии противопоказаний.

Рекомендации по профилактике инсульта у больных с ФП представлены в табл. 6 [8].

Пациенты пожилого и старческого возраста, как указывалось ранее, имеют более высокий риск инсульта и, исходя из этого, имеют больше преимуществ от использования антикоагулянтной терапии. В то же время пожилым пациентам врачи антикоагулянты назначают реже, чем более молодым. В настоящее время зарегистрировано 4 новых пероральных антикоагулянта: дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан. При назначении этих препаратов пациентам пожилого и старческого возраста необходимо учитывать следующие особенности:

- дабигатран можно использовать в дозах 150 и 110 мг 2 раза в день, при этом доза 110 мг сопровождается снижением частоты больших кровотечений;

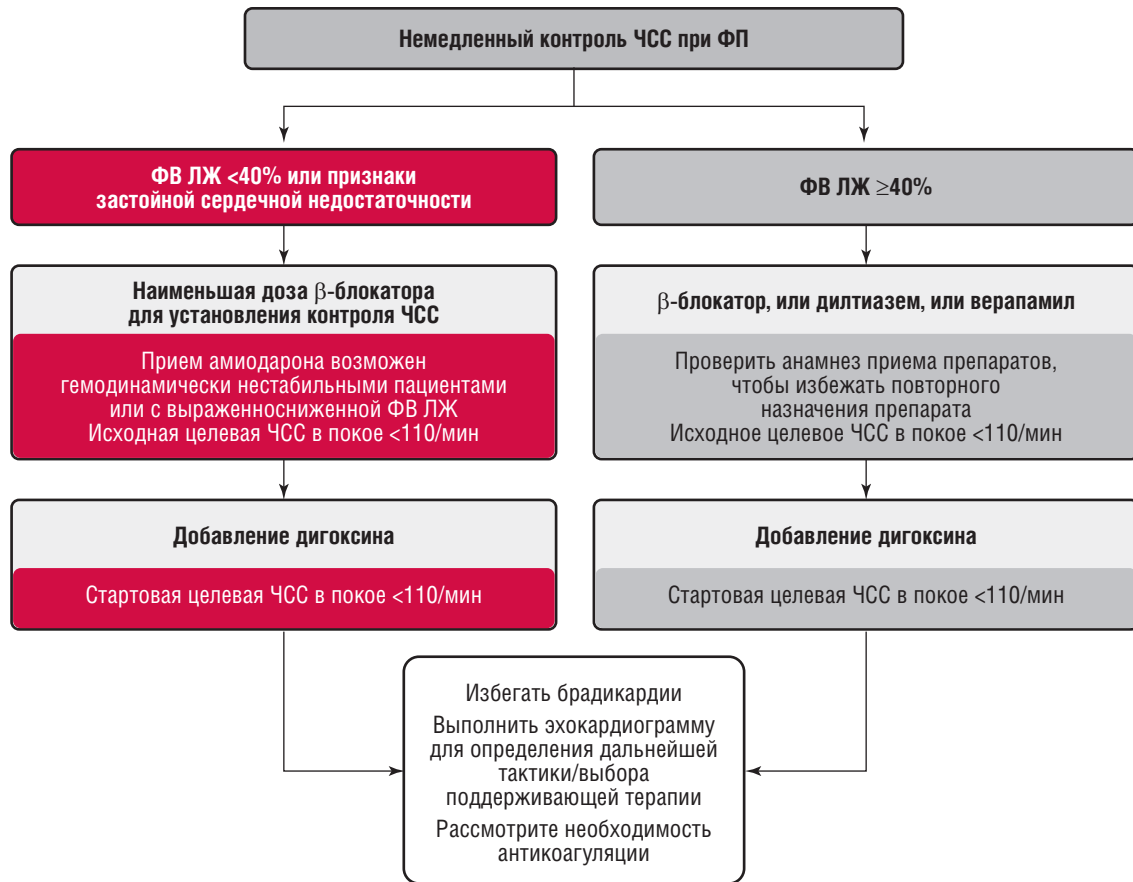


Рис. 4. Экстренный контроль частоты сердечных сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий

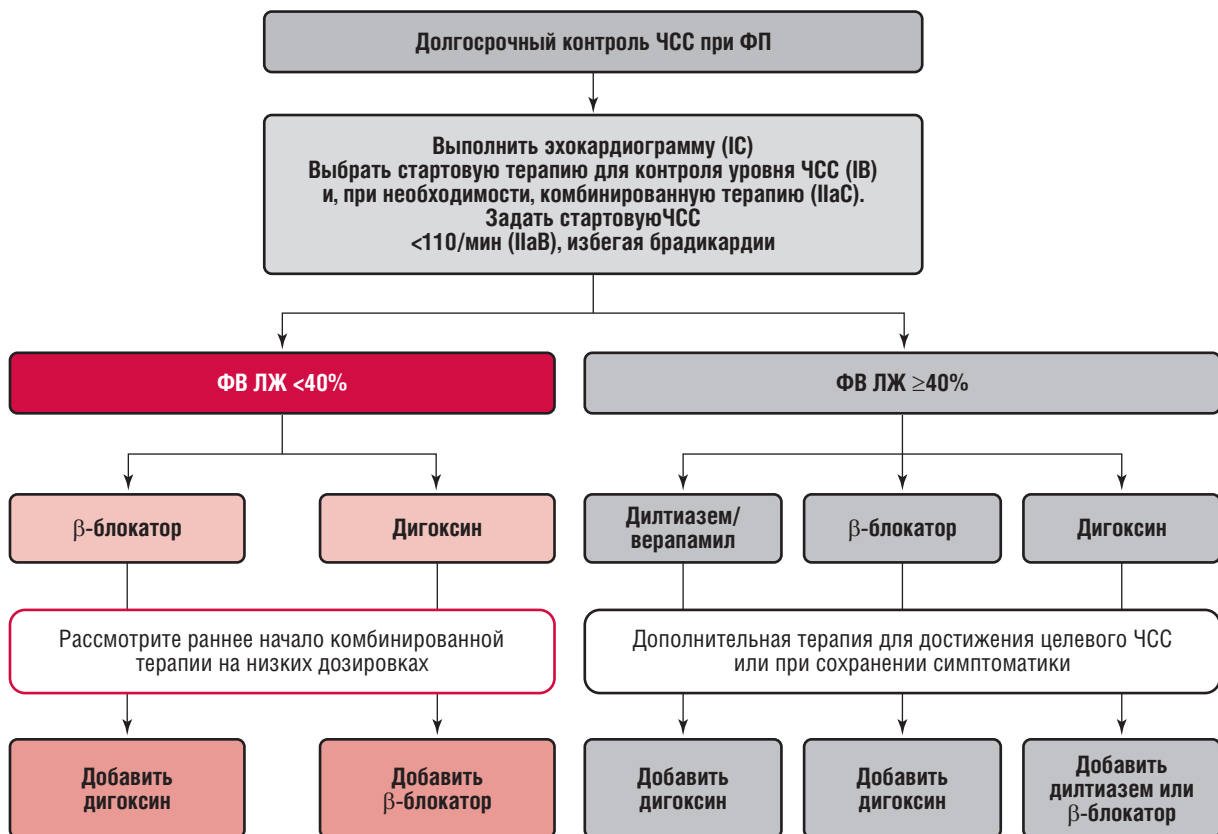


Рис. 5. Долгосрочный контроль частоты сердечных сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий

- ривароксабан назначается в дозе 20 мг 1 раз в день, при этом дозу следует снизить до 15 мг 1 раз в день при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин;
- аписксабан назначается в дозе 5 мг 1 раз в день, при этом доза снижается до 2,5 мг 1 раз в день при наличии 2 из указанных ниже критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг или меньше, уровень креатинина сыворотки равен или более 133 мкмоль/л;
- эндоксабан назначается в дозе 60 мг 1 раз в день или 30 мг 1 раза в день, при этом доза снижается в 2 раза в случае наличия уровня креатинина 30–50 мл/мин, массы тела, равной или менее 60 кг, при сопутствующем приеме верапамила, хинидина или дронедарона.

Стратегия контроля частоты сердечных сокращений

Выбор препарата для контроля ЧСС в экстренной ситуации основан на следующих принципах, представленных на рис. 4 [8].

При долгосрочном контроле ЧСС у пациентов с ФП используется схема, показанная на рис. 5 [8].

Другие методы лечения фибрилляции предсердий

К методам лечения ФП, кроме антиаритмических препаратов, относят катетерную абляцию, изоляцию легочных вен, операцию «лабиринт». Данные методы лечения используются по следующим правилам.

- Изоляция легочных вен или операция «лабиринт» используется у пациентов, подвергающихся операциям на открытом сердце (например, аортокоронарное шунтирование или операция на клапанах) или при неэффективности антиаритмических препаратов и катетерной абляции.

нарное шунтирование или операция на клапанах) или при неэффективности антиаритмических препаратов и катетерной абляции.

- Катетерную абляцию лучше использовать у пациентов с пароксизмальной формой ФП, в то время как операцию «лабиринт» – у пациентов с персистирующей или длительно персистирующей формой ФП.
- Пациентам с ФП может быть проведена гибридная терапия, которая включает антиаритмические препараты, катетерную абляцию и/или хирургические операции.
- Выбор данных методов во многом основан на предпочтении пациента после его соответствующего информирования.
- Возраст не является определяющим фактором для определения показаний различных методов лечения ФП.

Осложнения фибрилляции предсердий

Осложнения ФП у пациентов пожилого и старческого возраста не отличаются от таковых у более молодых пациентов и включают:

- аритмический шок;
- кардиоэмболический инсульт;
- другие тромбоэмболические осложнения;
- острую сердечную недостаточность.

Конфликт интересов. Авторы публикации заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России:

Дьячков Владислав Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтической терапии

Рубаненко Анатолий Олегович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтической терапии

E-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com

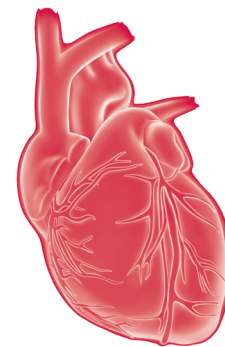
Щукин Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Старение мирового населения. Онлайн-вопросы и ответы. 2010. URL: <http://www.who.int/features/qa/72/ru/> (дата обращения: 12.02.2018)
2. ВОЗ. Старение и жизненный цикл. URL: <http://www.who.int/ageing/about/facts/ru/> (дата обращения: 12.02.2018)
3. ВОЗ. Всемирный доклад о старении и здоровье. 2016.
4. Global Health Estimates 2016 Summary Tables. WHO, 2017.
5. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37, N 38. P. 2893–2962.
6. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study // Circulation. 2014. Vol. 129. P. 837–847.
7. Лишневецкая В.Ю. Стратегия ведения больных старших возрастов с фибрилляцией предсердий // Газета «Новости медицины и фармации». Кардиология. 2009. № 305.
8. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A. et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS // Рос. кардиол. журн. 2017. № 7. С. 7–86. doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
9. Ревившили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Горев М.В. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий : клинические рекомендации. М., 2017. 201 с.
10. Mlynarska A., Mlynarsky R., Golba K.S. Older age and a higher EHRA score allow higher levels of frailty syndrome to be predicted in patients with atrial fibrillation // Aging Male. 2017. Vol. 20, N 1. P. 23–27. doi: 10.1080/13685538.

REFERENCES

1. WHO. Population ageing. Online Q & A. 2010. URL: <http://www.who.int/features/qa/72/ru/> (date of access February 12, 2018) (in Russian)
2. WHO. Ageing and life-course. URL: <http://www.who.int/ageing/about/facts/ru/> (date of access February 12, 2018) (in Russian)
3. WHO. World report on ageing and health. 2016. (in Russian)
4. Global health estimates 2016 summary tables. WHO, 2017.
5. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016; 37 (38): 2893–962.
6. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014; 129: 837–47.
7. Lishnevskaya V.Yu. Strategy of treatment of elderly patients with atrial fibrillation. Magazine «Novosti meditsini i farmatsii». *Kardiologiya*. [“News of medicine and pharmacy”. *Cardiology*]. 2009; (305). (in Russian).
8. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2017; (7): 7–86. doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86. (in Russian)
9. Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Gorev M.V., et al. Diagnostics and treatment of atrial fibrillation: Clinical guidelines. Moscow, 2017: 201 p. (in Russian).
10. Mlynarska A., Mlynarsky R., Golba K.S. Older age and a higher EHRA score allow higher levels of frailty syndrome to be predicted in patients with atrial fibrillation. *Aging Male.* 2017; 20 (1): 23–7. doi: 10.1080/13685538.



Микроваскулярная стенокардия: определение, клинические проявления, диагностика и лечение

Усенко Е.В.,
Терешина О.В.,
Рябова Е.Н.,
Щукин Ю.В.,
Трусов Ю.А.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава
России

Микроваскулярная стенокардия у пациента связана с плохим прогнозом и с более высокими показателями неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Клинически данная патология проявляет себя как стенокардия напряжения, но при этом, как правило, при коронарографии выявляются неизменные коронарные артерии либо определяется их гемодинамически незначимое поражение. В связи с этим постановка диагноза часто вызывает затруднение у клинициста, и такие пациенты остаются без адекватного лечения. Для улучшения прогноза у этих пациентов необходима правильная диагностика микроваскулярной стенокардии. Из-за малого диаметра сосудов коронарное микроциркуляторное русло нельзя непосредственно оценить с помощью коронарной ангиографии, поэтому оно оценивается функционально. В настоящее время лечение микроваскулярной стенокардии включает стандартные антиишемические препараты. Учитывая достаточно широкое распространение микроваскулярной стенокардии среди пациентов с болями в грудной клетке, клиницисты должны быть хорошо осведомлены о клинических проявлениях и прогнозе при данном виде патологии. В этом обзоре рассматриваются вопросы патофизиологии, диагностики и лечения микроваскулярной стенокардии.

Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 2. С. 48–54.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-12006
Статья поступила в редакцию: 11.04.2018. Принята в печать: 25.05.2018.

Ключевые слова:
ишемическая
болезнь сердца,
микроваскулярная
стенокардия, резерв
коронарного кровотока,
диагностика, лечение

Microvascular angina: definition, clinical manifestations, diagnosis and treatment

Usenko E.V., Tereshina O.V., Ryabova E.N.,
Shchukin Yu.V., Trusov Yu.A.

Samara State Medical University

Microvascular angina is associated with poor prognosis and with higher rates of adverse cardiovascular events. This disease typically manifests as angina, nevertheless coronary angiography reveals no or hemodynamically insignificant lesions of coronary arteries. In this context, diagnosis is a challenge for cardiologists, and often these patients remain without adequate treatment. The correct diagnosis of microvascular angina is needed for improvement of prognosis of these patients. The coronary microvasculature cannot be directly assessed using coronary angiography because of small vessel diameter, so diagnostic mainly bases on functional test. The treatment of microvascular angina includes generally the standard anti-ischemic drugs. Taken into account the now widespread of microvascular angina among patients with chest pain, clinicians should be aware of clinical manifestations and prognosis of this pathology. This review devoted to pathophysiology, diagnosis and treatment of microvascular angina.

Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (2): 48–54.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-12006
Received: 11.04.2018. Accepted: 25.05.2018.

Keywords:
ischemic
heart disease,
microvascular
angina, coronary
flow reserve,
diagnosis,
treatment

Различные исследования показали, что у большого числа пациентов (до 49%), которым по клиническим показаниям выполнялась коронарная ангиография, не выявлено значимых стенозов эпикардиальных сосудов [1]. До 60% из этих больных могут иметь микроваскулярную стенокардию (МВС). Известно, что женщины подвержены меньшему риску поражения коронарных артерий, тем не менее ишемическая болезнь сердца (ИБС) у них развивается достаточно часто, хотя это и происходит в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин. Неизменные коронарные сосуды при коронарной ангиографии у женщин с болями в грудной клетке с подозрением на ИБС выявляются в 5 раз чаще, чем

у мужчин. В последнее время несколько исследований подтвердили, что микрососудистая дисфункция связана с плохим прогнозом и более высокими показателями неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как у пациентов как с гемодинамически значимым, так и незначимым поражением коронарных артерий [2].

Определение микроваскулярной стенокардии. Критерии классической МВС: клиническая стенокардия напряжения; данные, указывающие на ишемию миокарда и/или на микроваскулярную дисфункцию при диагностических исследованиях; нормальные или незначимые поражения коронарных артерий при коронарной ангиографии и отсутствие других специфических заболеваний

сердца, таких как вариантная стенокардия, кардиомиопатия или поражение клапанов [3].

Данные исследований, указывающие на ишемию миокарда, включают: диагностическую депрессию сегмента ST во время спонтанной или стресс-индуцированной типичной боли в груди, обратимые дефекты перфузии при стресс-сцинтиграфии миокарда, стресс-индуцируемые нарушения коронарного кровотока, выявленные при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или доплерографии коронарных артерий, признаки нарушения метаболизма вследствие преходящей ишемии миокарда (ПЭТ или МРТ, инвазивная диагностика).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗ

Недавно опубликованные исследования, спонсированные Национальным институтом сердца, легких и крови США (NHLBI) и исследования оценки синдрома ишемии у женщин Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) показали, что до 50% женщин с подозрением на ИБС имеют нормальные коронарные артерии или необструктивные поражения эпикардиальных коронарных артерий при коронарной ангиографии. При этом у них выявляется большее количество симптомов, более высокий функциональный класс стенокардии, тогда как частота обнаружения значимого поражения коронарных артерий по сравнению с мужчинами ниже [4].

Большое когортное исследование с определением вазореактивности показало, что 64% пациентов без обструктивного поражения коронарных артерий имели МВС. При этом существенных различий в распространенности МВС между мужчинами и женщинами не выявлено (60 и 66% соответственно) [5]. В других исследованиях было показано: несмотря на то что женщины имеют менее значимое поражение эпикардиальных коронарных артерий и относительно более сохранную функцию левого желудочка, у них отмечается более высокий уровень ишемии миокарда и смертности по сравнению с мужчинами. Тревожным также является тот факт, что, несмотря на снижение сердечно-сосудистой смертности в последние годы, за последние несколько лет фактически возросла смертность среди женщин в возрасте от 45 до 54 лет [6].

Пациенты с микроваскулярной дисфункцией имеют схожие факторы риска с больными с поражением эпикардиальных коронарных артерий. Одно из исследований показало, что курение достоверно связано с низким коронарным резервом [7]. Микроваскулярная дисфункция и МВС могут развиваться у пациентов с гипертонической болезнью. У пациентов с артериальной гипертензией и низким коронарным резервом при биопсии было выявлено выраженное ремоделирование артериол, в том числе утолщение среднего слоя артериальной стенки и развитие периартериального фиброза [8]. Несколько исследований продемонстрировали, что у больных сахарным диабетом (СД) развивается микроваскулярная дисфункция, которая также может быть ранним маркером

атеросклероза и поражения эпикардиальных коронарных артерий в этой популяции [9]. Воспаление, например, у больных системной красной волчанкой и ревматоидным артритом [10] также ассоциировалось с микроваскулярной дисфункцией. Коронарная микроваскулярная дисфункция может сочетаться с вирусным поражением. Было показано, что у пациентов с синдромом X, устойчивым к стандартной терапии, высоко распространены (до 69%) вирусные включения в интрамуральных сосудах [11].

При использовании современного алгоритма диагностики у большинства пациентов МВС остается нераспознанной, и пациенты не получают адекватную терапию. Это является серьезной проблемой, т.к. прогноз у лиц с МВС не так доброкачествен, как считалось ранее.

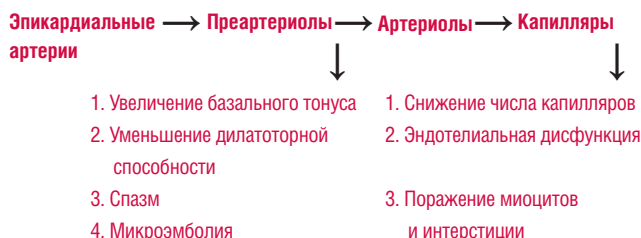
У пациентов с МВС зафиксировано 1,5-кратное увеличение смертности по сравнению с пациентами без документированной ишемии миокарда. Кроме того, более 40% пациентов повторно поступают в стационар с болью в груди, а 30% проходят повторную коронарную ангиографию. Исследователи отмечают, что эти пациенты имеют худшее качество жизни [12].

Исследование WISE показало, что у половины пациентов с МВС наблюдаются стойкие симптомы, вызывающие функциональную несостоятельность, повторная ангиография составляет 13,2%, а повторная госпитализация происходит в 1,8 раза чаще, чем у пациентов с однососудистым поражением [13].

Данные метаанализа, проведенного в 2017 г. группой датских исследователей, показали, что у пациентов с нормальными коронарными артериями или с необструктивным поражением коронарного русла микроваскулярная дисфункция является предиктором неблагоприятных исходов. Было отмечено увеличение относительного риска неблагоприятных исходов у пациентов с эндотелий-независимой дисфункцией, оцениваемой с помощью резерва коронарного кровотока при эхокардиографии (ЭхоКГ), в 4,58 раз (95% доверительный интервал 3,58–5,87) [14].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

МВС включает группу синдромов, при которых в миокарде поражаются мелкие артериолы (<500 мкм). Стенокардия возникает у больных микроваскулярной дисфункцией из-за снижения кровотока, что может быть вызвано диффузным утолщением артериол, эндотелиальной дисфункцией или повышенным сопротивлением в микроциркуляции. Патопфизиология стенокардии у этих больных объясняется увеличением потребности миокарда в кислороде при структурной, функциональной или вегетативной несостоятельности мелких сосудов. Структурные причины включают либо ремоделирование микроваскулярного русла, либо его обструкцию вследствие микроэмболизации. К функциональным причинам относятся сниженная вазомоторная реактивность, эндотелиальная дисфункция, изменение сосудистого тонуса, аномалии свертывания крови, изменение метаболического фона. Вегетативными причинами являются усиленные адре-



Патофизиология микроваскулярной стенокардии

нергические влияния или нарушение парасимпатической системы, что объясняет высокий уровень встречаемости МВС у женщин [15].

На молекулярном уровне МВС возникает из-за дисбаланса вазодилататоров (например, снижение доступности оксида азота, NO) и нарушения реактивности (за счет повышения маркеров воспаления, таких как эндотелин, интерлейкины-1 и -6, фактор роста эндотелиоцитов). В связи с этим была выдвинута гипотеза, что метаболические нарушения, например ожирение без диабета, или их сочетание, могут вызвать оксидативный стресс, приводящий к высвобождению циркулирующих свободных жирных кислот, и создать провоспалительную среду, которая способствует развитию резистентности к инсулину и эндотелиальной дисфункции, приводящей в свою очередь к микроваскулярной дисфункции (табл.) [16].

Сосудистое сопротивление и, следовательно, кровотоков определяются в основном тонусом небольших артериол. Регуляция сосудистого тонуса может быть местной, связанной с процессами в окружающих тканях, или внешней при участии гормонов и вегетативной нервной системы. Локальная регуляция тонуса гладкомышечных клеток определяется сложной функцией эндотелия, тогда как в целом оптимальный кровоток в микроциркуляторном русле обеспечивается через аутокринный, паракринный, эндокринный и нейрогуморальный пути.

Эндотелий играет решающую роль в сосудистом гомеостазе, выделяя вещества, которые не только мгновенно регулируют тонус сосудов, активность тромбоцитов и коагуляционные факторы, но и влияют на воспаление сосудов, миграцию клеток и пролиферацию в долгосрочной перспективе. Эндотелиальная дисфункция характеризуется нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации вследствие снижения выработки NO. И это наиболее часто предлагаемый патофизиологический механизм для проявления МВС [17].

МВС может возникать как во время нагрузки, так и в состоянии покоя. При нагрузке выделяются мощные сосудорасширяющие метаболиты, такие как аденозин, аденозиндифосфат, аденозинмонофосфат, NO и т.д., вызывающие значительное расширение сосудов за счет расслабления гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Однако сниженная реакция на метаболические стимулы может привести к неадекватно низкому приросту кровотока и к ишемии, которая ответственна за индуцированную нагрузкой МВС [1].

У пациентов с МВС обычно усилено восприятие боли. Причины этого – высвобождение калия и аденозина, а также аномалии центральной модуляции болевого восприятия. Дисбаланс вегетативной нервной системы с повышенной адренергической активностью и нарушением парасимпатического тонуса может объяснить как повышенную чувствительность к боли, так и эндотелиальную дисфункцию [18].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

МВС должна быть заподозрена у пациентов с типичной болью в грудной клетке, у которых при коронарографии не выявлено значимое поражение эпикардальных коронарных сосудов, особенно в тех случаях, когда есть положительный стресс-тест на ишемию миокарда. Однако у женщин, особенно моложе 55 лет, микроваскулярная дисфункция может проявляться атипичными болями в грудной клетке, без четкой связи с физической нагрузкой или вообще быть безболевым [19]. Эти пациенты также не всегда реагируют на нитроглицерин, который расширяет крупные коронарные сосуды. Было выявлено, что пациенты с МВС зачастую имеют слабый или медленный ответ на короткодействующие нитраты [20].

Заболевания, вызывающие боль в груди без поражения коронарных артерий, патофизиологически можно разделить на 3 группы: несердечные, сердечные неишемические и сердечные ишемические. Существует много причин несердечной боли в грудной клетке, в том числе поражения желудочно-кишечного тракта, легких, опорно-двигательного аппарата, а также психоневрологические заболевания. Сердечная неишемическая боль может быть обусловлена патологией перикарда и/или неадекватным восприятием боли.

Поражение сердца ишемической этиологии включает в себя также МВС, коронарный спазм и миокардиальный мостик [21].

Микроваскулярная дисфункция способна развиваться как у пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий, так и без него. Сопутствующая микроваскулярная дисфункция может быть заподозрена у пациентов с обструктивным поражением коронарных артерий при затяжных приступах стенокардии или при сниженной реакции на сублингвальные нитраты. Сопутствующую МВС также можно подозревать у пациентов со стенокардией, которая имеет более тяжелые проявления, чем ожидалось по степени стеноза крупных коронарных артерий [22].

Тем не менее выявление неизменных или незначимых изменений в коронарных артериях при коронарографии часто приводит к снятию диагноза стенокардии, особенно у женщин. Таким образом, многих пациентов с болью в груди, без значимых поражений при коронарной ангиографии, часто пропускают и оставляют без лечения [23]. Учитывая неблагоприятный прогноз у этой группы пациентов, необходимо минимизировать риск ложноотрицательных результатов. В тех случаях когда, по данным коронарной ангиографии, исключено значи-

Классификация микроваскулярной дисфункции [24]

Тип	Клинические ситуации	Основные патогенетические механизмы
Тип I: без поражения миокарда и без значимого поражения коронарных артерий	Факторы риска Микроваскулярная стенокардия	Эндотелиальная дисфункция Дисфункция ГМК Ремоделирование сосудов
Тип II: при поражении миокарда	ГКМП ДКМП Болезнь Андерсона–Фабри Амилоидоз Миокардит Аортальный стеноз	Ремоделирование сосудов Дисфункция ГМК Экстрамуральное поражение Обструкция сосудистого русла
Тип III: при обструктивном поражении коронарных артерий	Стабильная стенокардия ОКС	Эндотелиальная дисфункция Дисфункция ГМК Обструкция сосудистого русла
Тип IV: ятрогенное поражение	ЧКВ Шунтирование коронарных артерий	Обструкция сосудистого русла Автономная дисфункция

Примечание. ГМК – гладкомышечные клетки; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства.

мое поражение крупных коронарных артерий, но пациент продолжает испытывать боль в груди, клиницисту следует рассмотреть альтернативные формы стенокардии, особенно если речь идет о женщинах.

ДИАГНОСТИКА

Несмотря на то что коронарная ангиография является «золотым стандартом» выявления поражений крупных эпикардиальных коронарных артерий, она не позволяет адекватно визуализировать микрососудистое русло [25]. Диаметр коронарных артерий колеблется от 1 до 5 мм, тогда как малые резистивные сосуды имеют диаметр от 0,1 до 0,3 мм. Учитывая, что пространственное разрешение инвазивной коронарной ангиографии составляет всего 0,5 мм, необходимо использовать другие методы исследования для оценки микрососудистого русла.

Микрососуды могут исследоваться с помощью эндомиокардиальной биопсии [26]. Однако этот метод инвазивный и, что немаловажно, он не позволяет оценить функциональное состояние микроциркуляции.

В последние годы все шире используются неинвазивные методы визуализации, такие как МРТ сердца и ПЭТ [25]. ПЭТ-перфузия позволяет точно количественно измерить миокардиальный кровоток за счет линейной связи между интенсивностью радиоизотопного сигнала и миокардиальным кровотоком и в настоящее время является «золотым стандартом» оценки микроваскулярной дисфункции [21]. Основными факторами низкой распространенности данной методики в выявлении МВС являются ионизирующее излучение и высокая стоимость исследования.

Высокое пространственное и временное разрешение МРТ сердца, а также отсутствие ионизирующего излучения определяют ее значимые преимущества по сравнению с другими неинвазивными методами. Исследование перфузии с использованием гадолиний-усиленной стресс-МРТ с аденозином позволяет определить субэндокардиальные дефекты перфузии, индуцируемые вследствие феномена коронарного обкрадывания, в областях миокарда с неадекватной микроциркуляцией. Тем не менее артефакты, возникающие при оценке субэндокардиальных слоев миокарда, иногда сложно дифференцировать от реальных дефектов перфузии миокарда [15].

Контрастирование миокарда при эхокардиографии служит хорошей альтернативой для исследования перфузии. Однако в настоящее время метод имеет достаточно высокую вариабельность измерений.

Было предложено несколько косвенных показателей, основанных на количественной оценке кровотока через крупные коронарные артерии, для оценки функции микрососудов. Наиболее популярен показатель резерва коронарного кровотока, который определяется как степень его увеличения при максимальной коронарной вазодилатации по сравнению с состоянием покоя [21]. Существуют инвазивные и неинвазивные методы для его оценки.

Трансторакальная доплерография коронарных артерий – неинвазивная широкодоступная методика для определения коронарного резерва. Методика основана на измерении скорости кровотока по крупной эпикардиальной коронарной артерии исходно и при введении вазодилататоров. Было показано, что метод достоверен при оценке коронарного резерва по передней нисходящей артерии у пациентов с хорошим эхокардиографическим «окном» [27]. Однако методика сильно зависит от опыта оператора. Даже опытный специалист может обнаружить доплеровский сигнал в передней нисходящей артерии только у 90% пациентов, а ожирение вообще вызывает серьезные технические сложности.

Определение коронарного резерва при компьютерной томографии является развивающейся альтернативной технологией, но в настоящее время ее применение ограничено высокой дозой облучения (11 мЗв), увеличением средней дозы введения контраста, артефактами и недостаточным охватом сердца [15].

К инвазивным методам оценки коронарного резерва относятся метод термодилуции и интракоронарной доплерографии [21].

Недавно предложен диагностический алгоритм выявления микрососудистой стенокардии (МСС) при коронар-

ной ангиографии для пациентов со стенокардией напряжения и документированной при стресс-тестировании ишемией миокарда. Диагностический алгоритм предполагает использование поэтапного подхода.

Если при инвазивной коронарной ангиографии выявлена промежуточная степень поражения коронарных артерий (50–70% стеноз аорты), то для оценки функциональной значимости следует определять фракционный функциональный резерв кровотока [28]. При незначимых (диаметром <50%) и промежуточных поражениях (диаметром 50–70%) с нормальными значениями фракционного функционального резерва кровотока (>0,8) следующим этапом является внутрикоронарное введение ацетилхолина. Последний способен вызвать спазм как крупных эпикардиальных, так и микрососудов и таким образом диагностировать вазоспастическую и МВС. При этом спазм микрососудов опосредуется через эндотелий и позволяет выявлять эндотелий-зависимую микрососудистую дисфункцию. При этом внутрикоронарное введение ацетилхолина считается эталонным методом для выявления эндотелий-зависимой микроваскулярной дисфункции, которую диагностируют при появлении признаков и симптомов ишемии миокарда при отсутствии спазма эпикардиальных коронарных сосудов [29]. Тогда как критериями вариантной вазоспастической стенокардии служит одновременное появление спазма крупных эпикардиальных коронарных сосудов и признаков ишемии миокарда.

При этом лучшие суррогатные маркеры ишемии при тест-провокации – появление у пациента типичных жалоб и ишемических изменений на электрокардиограмме (подъем или депрессия сегмента *ST* на 1 мм или более либо высокие зубцы *T* в двух смежных отведениях). При отрицательном тесте с интракоронарным введением ацетилхолина (отсутствие вазоспазма и признаков ишемии миокарда) на следующем этапе исключают эндотелий-независимую микроваскулярную дисфункцию.

Для исследования эндотелий-независимой вазодилатации должен использоваться прямой вазодилататор гладкомышечных клеток, например аденозин. Аденозин высвобождается из клеток миокарда в ишемических условиях и непосредственно вызывает расширение гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Неадекватное увеличение коронарного кровотока при внутрикоронарном введении аденозина свидетельствует об эндотелий-независимой микроваскулярной дисфункции. Патологическая реакция резистивных сосудов на прямые вазодилататорные раздражители является патофизиологическим механизмом стенокардии напряжения у больных МВС.

ЛЕЧЕНИЕ МИКРОВАСКУЛЯРНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Цель антиангинальной терапии – улучшение коронарного кровотока, снижение потребности миокарда в кислороде либо их комбинация. Этот общий принцип является ведущим и при лечении МВС. Однако большие рандомизированные клинические исследования, в ходе которых

бы специально исследовалось влияние классических антиангинальных препаратов на улучшение симптомов и прогноза у пациентов с МВС, еще не проводились. Традиционно лечение начинается с классических антиишемических препаратов, в том числе β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов и нитратов. Тем не менее только половина пациентов реагирует на классические антиангинальные препараты. Для пациентов, не отвечающих на стандартную терапию, рассматривается возможность применения альтернативных препаратов.

β-адреноблокаторы обладают отрицательным хроно-, дромо- и инотропным действием и уменьшают потребление миокардом кислорода, особенно в условиях повышенной симпатической активности. Они также продлевают длительность диастолы и усиливают коронарный кровоток. Из-за возможного провоцирования вазоспазма использование β-адреноблокаторов нецелесообразно у пациентов с вариантной стенокардией или у пациентов с МСС и эндотелий-зависимой микроваскулярной дисфункцией. Тем не менее III поколение β-адреноблокаторов, таких как карведилол и небиволол, обладает дополнительным эндотелий-зависимым сосудорасширяющим свойством, так как они стимулируют выброс NO из эндотелия микрососудов [30].

Клиническое обследование определит, безопасно ли будет назначать будущие поколения β-адреноблокаторов пациентам с микрососудистой стенокардией.

Блокаторы кальциевых каналов также являются мощными антиангинальными препаратами. Они имеют прямое сосудорасширяющее действие и вызывают релаксацию гладкомышечных клеток независимо от функции эндотелия. Блокаторы кальциевых каналов оказывают благотворный эффект на микроваскулярную ишемию за счет расширения дисфункциональных резистивных артерий. Также они снижают потребность миокарда в кислороде, уменьшая системное артериальное давление, что приводит к снижению напряжения стенки левого желудочка. Блокаторы кальциевых каналов являются эффективными у больных микрососудистой стенокардией [31].

Нитроглицерин преимущественно расширяет крупные коронарные артерии при минимальном воздействии на резистивные коронарные сосуды диаметром <100 мкм. Нитраты усиливают расслабление гладких мышц и вызывают артериальную вазодилатацию. Это широко используется при стенокардии, вызванной поражением эпикардиальных коронарных артерий, но использование нитратов при лечении МВС не было хорошо изучено [21]. Следовательно, нитраты не рекомендуются в качестве терапии первой линии у пациентов с микрососудистой стенокардией.

Как известно, статины обладают как противовоспалительным, так и антиатеросклеротическим эффектом и могут оказывать благоприятное воздействие у пациентов с МВС. Небольшое пилотное исследование показало, что применение аторвастатина улучшает коронарный резерв после 6 мес применения [32].

Ранолазин – это относительно новый препарат, который оказывает антиишемическое действие через ингибирование внутреннего позднего натриевого тока в кар-

диомиоцитах, приводя к снижению внутриклеточного притока кальция во время ишемии. В результате улучшаются расслабление миокарда и диастолическая функция. Кроме того, показано улучшение эндотелиальной функции у больных сахарным диабетом типа 2. В ряде пилотных исследований, в том числе у пациентов со стабильной МВС, симптомы которых неадекватно контролировались классическими антиишемическими препаратами, ранолазин уменьшал боль в груди и улучшал коронарный кровоток, по данным МРТ [33].

Ивабрадин подавляет *If*-канал в синусном узле и избирательно уменьшает частоту сердечных сокращений. Это приводит к снижению потребления миокардом кислорода, а также к увеличению коронарного кровотока за счет увеличения продолжительности диастолического периода. Villano и соавт. [34] показали, что ивабрадин значительно улучшал симптомы стенокардии у больных МВС.

Никорандил – это АТФ-зависимый активатор калиевых каналов, который также имеет нитратоподобное действие. Он расширяет как эпикардиальные, так и резистивные сосуды и модулирует вазомоторные реакции сосудов на симпатическую стимуляцию. Никорандил умеренно улучшал стресс-индуцированную ишемию миокарда у больных МВС и улучшал перфузию миокарда [35].

Триметазидин – это новый класс препаратов, который переключает клеточный метаболизм свободных жирных кислот на окисление глюкозы, что приводит к лучшей переносимости ишемии миокарда. В плацебо-контролируемых исследованиях препарат улучшал переносимость физических нагрузок и увеличивал время нагрузки, однако в других исследованиях не наблюдалось никаких существенных клинических эффектов [36].

Таким образом, терапевтический потенциал триметазидина в лечении пациентов с МВС в настоящее время остается спорным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с МВС характеризуются наличием стенокардии с доказанной ишемией миокарда при отсутствии каких-либо значимых стенозов эпикардиальных коронарных артерий и наличием традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Преобладающей популяцией с МВС являются женщины, преимущественно в менопаузе. Причиной МВС являются структурные и функциональные изменения коронарных микрососудов диаметром <500 мкм. Пациенты со стенокардией без значимого поражения коронарных артерий составляют 10–50% всех пациентов, которым выполняется коронарография. Диагностические подходы включают неинвазивные, а также инвазивные методики (измерения коронарного резерва кровотока в ответ на внутрикоронарное введение ацетилхолина и аденозина). Как классические, так и новые антиангинальные препараты должны быть тщательно подобраны у пациентов с МВС. Фармакологическое лечение этих пациентов часто является сложным и должно основываться на характеристике базовых патофизиологических механизмов. Рекомендуются строгий контроль факторов риска и индивидуальное титрование дозы антиангинальных препаратов, таких как β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, ранолазин, ивабрадин и т.д. Учитывая достаточно широкое распространение МВС среди пациентов с болями в грудной клетке, клиницисты должны быть хорошо осведомлены о клинических проявлениях и прогнозе при данном виде патологии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Усенко Екатерина Валерьевна – врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: usenko_ev@mail.ru

Терешина Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом медицинской информатики, заведующая отделением функциональной и ультразвуковой диагностики клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: ovpis@yandex.ru

Рябова Елена Николаевна – врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: elena3nik@yandex.ru

Щукин Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава

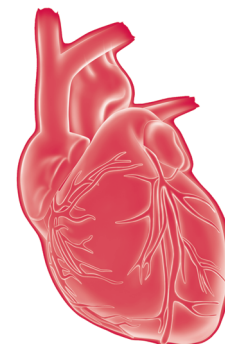
E-mail: samgmu_pt@mail.ru

Трусов Юрий Александрович – врач отделения кардиологии клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: trusov@ro.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bradley S.M., Maddox T.M., Stanislawski M.A., et al. Normal coronary rates for elective angiography in the Veterans Affairs healthcare system: Insights from the VA CART program (Veterans Affairs Clinical Assessment Reporting and Tracking). *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (5): 417–26.
- Murthy V.L., Naya M., Foster C.R., et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation.* 2011; 124 (20): 2215–24.
- Lanza G.A. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart.* 2007; 93 (2): 159–66.
- Shaw L.J., Shaw R.E., Bairey Merz C.N., et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation.* 2008; 117 (14): 1787–801.
- Sara J.D., Widmer R.J., Matsuzawa Y., et al. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8 (11): 1445–53.
- National Center for Health Statistics. *Health US. With Special Feature on Socioeconomic Status and Health.* 2011.
- Lee D.H., Youn H.J., Choi Y.S., et al. Coronary flow reserve is a comprehensive indicator of cardiovascular risk factors in subjects with chest pain and normal coronary angiogram. *Circ J.* 2010; 74 (7): 1405–14.
- Rizzoni D., Palombo C., Porteri E., Muiesan M.L., et al. Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodelling in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2003; 21 (3): 625–31.
- Murthy V.L., Naya M., Foster C.R., et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation.* 2012; 126 (15): 1858–68.
- Recio-Mayoral A., Mason J.C., Kaski J.C., et al. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2009; 30 (15): 1837–43.
- Chimenti C., Sale P., Verardo R., Cicalini S., et al. High prevalence of intramural coronary infection in patients with drug-resistant cardiac syndrome X: comparison with chronic stable angina and normal controls. *Heart.* 2010; 96 (23): 1926–31.
- Van de Hoef T.P., Bax M., Damman P., et al. Impaired coronary autoregulation is associated with long-term fatal events in patients with stable coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013; 6 (4): 329–35.
- Bairey Merz C.N., Shaw L.J., Reis S.E., et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47 (3): S21–9.
- Brainin P., Frestad D., Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018; 254: 1–9.
- Camici P.G., d'Amati G., Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12 (1): 48–62.
- Perticone F., Ceravolo R., Candigliota M., et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes.* 2001; 50 (1): 159–65.
- Lanza G.A., Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation.* 2010; 121 (21): 2317–25.
- Rosen S.D., Paulesu E., Wise R.J., et al. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart.* 2002; 87 (6): 513–9.
- Pelletier R., Khan N.A., Cox J., et al. Sex versus gender-related characteristics: which predicts outcome after acute coronary syndrome in the young? *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67 (2): 127–35.
- Lanza G.A., Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: Clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation.* 2010; 121 (21): 2317–25.
- Marinescu M.A., Loffler A.I., Ouellette M., Smith L., et al. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015; 8 (2): 210–20.
- Crea F., Lanza G.A., Camici P.G. CMD in obstructive CAD. In: *Coronary Microvascular Dysfunction.* Milan: Springer, 2014: 152–54.
- Radico F., Cicchitti V., Zimarino M., et al. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014; 7 (5): 453–63.
- Crea F., Camici P.G., Bairey Merz C.N. Coronary microvascular dysfunction: an update. *European Heart Journal.* 2014; 35 (17): 1101–11.
- Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med.* 2007; 356 (8): 830–40.
- Richardson P.J., Livesley B., Oram S., Olsen E.G.J., et al. Angina pectoris with normal coronary arteries. Transvenous myocardial biopsy in diagnosis. *Lancet.* 1974; 2 (7882): 677–80.
- Meimoun P., Tribouilloy C. Non-invasive assessment of coronary flow and coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography: a magic tool for the real world. *Eur J Echocardiogr.* 2008; 9 (4): 449–57.
- De Bruyne B., Fearon W.F., Pijls N.H., et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2014; 371 (13): 1208–17.
- Ong P., Athanasiadis A., Borgulya G., Mahrholdt H., et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries: the ACOVA Study (Abnormal COronary VASomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries) *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59 (7): 655–62.
- Kalinowski L., Dobrucki L.W., Szczepanska-Konkel M., et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation.* 2003; 107 (21): 2747–52.
- Li L., Gu Y., Liu T., et al. A randomized, single-center double-blinded trial on the effects of diltiazem sustained-release capsules in patients with coronary slow flow phenomenon at 6-month follow-up. *PLoS One.* 2012; 7 (6).
- Eshthardi P., McDaniel M.C., Dhawan S.S., et al. Effect of intensive atorvastatin therapy on coronary atherosclerosis progression, composition, arterial remodeling, and microvascular function. *J Invasive Cardiol.* 2012; 24 (10): 522–9.
- Mehta P.K., Goykhman P., Thomson L.E., et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011; 4 (5): 514–22.
- Villano A., Di Franco A., Nerla R., et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2013; 112 (1): 8–13.
- Kaski J.C., Valenzuela Garcia L.F. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J.* 2001; 22 (4): 283–93.
- Leonardo F., Fragasso G., Rossetti E., et al. Comparison of trimetazidine with atenolol in patients with syndrome X: effects on diastolic function and exercise tolerance. *Cardiologia.* 1999; 44 (12): 1065–9.



Сравнительный анализ случаев эмболического поражения большого круга кровообращения

Горлова А.А.¹,
Васильцева О.Я.¹,
Ворожцова И.Н.^{1,2},
Лавров А.Г.²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

Цель – провести сравнительный анализ известных и потенциальных факторов риска артериальных эмболий большого круга кровообращения различных локализаций.

Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование факторов риска развития эмболического инсульта путем сплошной выборки по материалам историй болезни и протоколов патологоанатомических вскрытий 10 254 умерших в стационарах г. Томска с 01.01.2008 по 31.12.2016. Выявлено 340 (3,3%) случаев эмболии большого круга кровообращения, которые были разделены согласно локализации эмболической окклюзии на 2 группы. 1-ю группу составили 228 (68%) умерших с эмболией сосудов головного мозга. Во 2-ю группу были включены 107 (32%) умерших с эмболией сосудов органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Во всех случаях эмболического поражения церебральных сосудов верифицирован ишемический инфаркт мозга.

Результаты. Согласно полученным данным, существенное влияние на риск развития эмболического ишемического инсульта оказал ряд факторов. Так, наличие артериальной гипертензии (АГ) III степени в 7 раз повышало вероятность развития эмболического инсульта, наличие постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП) – в 2 раза. Кроме того, обнаружено, что наличие у пациента хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2А стадии почти в 3 раза повышало риск развития церебральных тромбоэмболических осложнений. Анемия также оказалась статистически значимым фактором в развитии церебральной эмболии.

Заключение. Большинство умерших в группе с церебральной эмболией имели одновременно несколько потенциальных факторов риска эмболических осложнений. Выявлено серьезное влияние на риск развития артериальной эмболии постоянной формы ФП, ХСН 2 стадии, АГ и анемии.

Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 2. С. 55–62.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-12007

Статья поступила в редакцию: 18.04.2018. Принята в печать: 25.05.2018.

Ключевые слова:

эмболия, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, сахарный диабет, ожирение, атеросклероз, фибрилляция предсердий

Comparative analysis of cases of embolic lesions of the systemic circulation

Gorlova A.A.¹, Vasil'tseva O.Ya.¹,
Vorozhtsova I.N.^{1,2}, Lavrov A.G.²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences
² Siberian State Medical University, Tomsk

The aim – comparative analysis of known and potential risk factors for arterial embolism of the systemic circulation of various localizations.

Materials and methods. Retrospective cohort study of risk factors for development of embolic stroke by continuous sampling according to the materials of the case histories and autopsy protocols autopsy 10 254 deaths in hospitals in Tomsk from 01.01.2008 to 31.12.2016. Identified 340 (3.3%) cases of embolism of the systemic circulation, which were divided according to the localization of embolic occlusion to 2 groups. The 1st group amounted to 228 (68%) deaths, embolism of cerebral vessels. The 2nd group were included 107 (32%) deaths embolism of the abdominal cavity and retroperitoneal space. In all cases embolic lesions of the cerebral vessels is verified ischemic cerebral infarction.

The results. According to the findings, a significant effect on the risk of embolic ischemic stroke provided by a number of factors. Thus, the presence of arterial hypertension of II degrees to 7 times increased likelihood of embolic stroke, the presence of permanent atrial fibrillation – 2 times. In addition, it is discovered that the patient has chronic heart failure stage 2A almost 3 times increased risk of cerebral thromboembolic complications. Anemia was also a statistically significant factor in the development of cerebral embolism.

Conclusion. The majority of deaths in the group with cerebral embolism were multiple potential risk factors of embolic complications. Identified a serious impact on the risk of arterial embolism permanent form of atrial fibrillation, chronic heart failure phase 2, hypertension, and anemia.

Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (2): 55–62.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-12007

Received: 18.04.2018. Accepted: 25.05.2018.

Keywords:

embolism, ischemic stroke, myocardial infarction, diabetes mellitus, obesity, atherosclerosis, atrial fibrillation

Эмболические осложнения часто развиваются внезапно, усугубляя состояние пациента и негативно влияя на прогноз. В реальной клинической практике тромбоэмболические события возникают остро, но в подавляющем большинстве случаев не обладают настолько специфическими признаками, чтобы распознать их в ближайшие минуты и часы. В настоящее время ввиду трудностей прижизненной диагностики оценить распространенность эмболических осложнений большого круга кровообращения не представляется возможным. В связи с этим публикуемые литературные данные базируются на обобщенных материалах аутопсии. Известно, что эмболические поражения могут быть единичными или множественными, а эмболы иметь различную структуру. Выделяют тромбоэмболические, жировые, воздушные, газовые, тканевые (клеточные), микробные эмболии и эмболии инородными телами. Однако наиболее частым видом эмболии считают тромбоэмболию [1, 2]. Основными источниками тромбоэмболии являются сердце (кардиогенная эмболия) и атеросклеротические бляшки V–IV типа, располагающиеся в стенке аорты или других крупных артерий (артерио-артериальная эмболия) [3]. При этом известно, что около 20% всех ишемических эмболических инсультов обусловлены атеросклеротическим поражением магистральных экстракраниальных и краниальных артерий [1, 4]. Процесс тромбообразования в полостях и на клапанах сердца связывают с запуском преимущественно контактного механизма активации коагуляционного и агрегационного потенциала крови на поверхности скомпрометированного эндотелия [5]. По данным ряда авторов, к факторам, способствующим развитию кардиогенной эмболии большого круга кровообращения, можно отнести фибрилляцию предсердий (ФП), инфекционный эндокардит, инфаркт миокарда или постинфарктный кардиосклероз, сопровождающийся выраженным нарушением сократительной функции (как локальной, так и глобальной), постинфарктную аневризму, пороки аортального и митрального клапанов и дилатационную кардиомиопатию [1, 6]. Наиболее изученным среди них является ФП, которая в последние годы позиционируется как одна из наиболее частых причин кардиоэмболического инсульта [7, 8]. Движение эмбола в артериальной системе весьма разнообразно и часто трудно предсказуемо. По данным различных исследований, в клинической практике превалирует церебральная эмболия, которой принадлежит около 40% общего числа эмболических осложнений [5]. Среди других мишеней эмболической окклюзии артериального русла выделяют поражения бифуркации аорты и подвздошных артерий, составляющие около 10%, эмболии мезентериальных артерий (около 2%), почечных артерий (около 1,4%) и селезеночной артерии (<1% общего числа эмболий) [9–11]. В настоящее время условия развития артериальных эмболий большого круга кровообращения четко не сформулированы, международные и российские рекомендации в этом направлении пока отсутствуют.

Цель исследования – провести сравнительный анализ известных и потенциальных факторов риска артериальных эмболий большого круга кровообращения различных локализаций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование факторов риска развития эмболического инсульта путем сплошной выборки по материалам историй болезни и протоколов патологоанатомических вскрытий 10 254 умерших в стационарах г. Томска с 01.01.2008 по 31.12.2016. В процессе проведения системного патологоанатомического исследования использовался метод полного извлечения органов (полная эвисцерация по Шору). Поиск тромбов в системе артерий большого круга кровообращения проводили последовательно, учитывая частоту причин тромбообразования. При патологоанатомическом исследовании применяли технику вскрытия сердца «по току крови» [12].

Выявлено 335 (3,3%) случаев тромбоэмболии большого круга кровообращения, которые были разделены согласно локализации эмболической окклюзии на 2 группы. 1-ю группу составили 228 (68%) умерших с эмболией сосудов головного мозга. Во 2-ю группу были включены 107 (32%) умерших с эмболией сосудов органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Во всех случаях эмболического поражения церебральных сосудов верифицирован ишемический инфаркт мозга. Случаев геморрагического инфаркта эмболического генеза не зарегистрировано. Диагностику тромбоэмболического поражения артерии проводили на основании общепринятых патологоанатомических критериев [12].

Статистическую обработку фактического материала выполняли с помощью пакетов программ SAS 9 и SPSS 21. Для оценки соответствия характера распределения количественных признаков нормальному закону распределения использовали критерии Шапиро–Вилка и Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью критерия Левена. Анализ качественных признаков проводили посредством таблиц сопряженности с использованием критерия согласия χ^2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, для 4-польных таблиц применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса. Оценку статистической значимости различий между долями проводили с использованием z-критерия. Для количественного описания тесноты связи между признаками рассчитывали отношение шансов (OR, Odds Ratio). Количественные данные представляли в виде $M \pm SD$. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы материалы историй болезни (клинические, анамнестические, инструментальные и лабораторные данные), протоколов и заключений патологоанатомических исследований 10 254 умерших в стационарах г. Томска с 01.01.2008 по 31.12.2016. На основании полученных данных в исследование включены 335 (3,3%) случаев тромбоэмболии большого круга кровообращения, средний возраст пациентов составил $68,2 \pm 13,8$ года (от 20 до 93 лет), 51% – женщины.

С целью выявления факторов, способствующих развитию церебральной эмболии, нами был проанализирован ряд параметров, в том числе факт наличия ишемической болезни сердца (ИБС), функциональный класс стенокардии напряжения, факт наличия артериальной гипертензии (АГ) и ее степень, наличие острого инфаркта миокарда, постинфарктных рубцовых изменений миокарда и постинфарктной аневризмы различных локализаций, хронической сердечной недостаточности и ее стадии, наличия бактериального эндокардита, клапанных пороков сердца различной этиологии, нарушений ритма сердца, злокачественных новообразований, объемных оперативных вмешательств, анемии, метаболических нарушений (ожирения, сахарного диабета типа 2), хронической болезни почек различной степени тяжести и ряд других (всего 170 позиций). Эмболический характер поражения сосудистого русла во всех случаях был установлен при аутопсии. В качестве источников эмболии большого круга кровообращения в 42% случаев были крупные артерии и в 58% – сердце. Наиболее частой причиной смерти у лиц с эмболией артерий большого круга кровообращения был отек головного мозга с вклиниванием мозжечка в большое затылочное отверстие (48%). Среди других причин смерти выделены острая сердечно-легочная недостаточность (22% случаев), инфекционно-токсический шок (16%), тромбоз эмболии легочной артерии (5%), острый инфаркт миокарда (5%) и др. (4%). В зависимости от пострадавшего сосудистого бассейна пациенты были разделены на 2 группы: 228 (68%) пациентов составили группу с эмболией сосудов головного мозга (1-я группа) и 107 (32%) – группу с эмболией сосудов органов брюшной полости и забрюшинного пространства (2-я группа).

В группе с эмболией сосудов головного мозга ($n=228$, 53% женщин) средний возраст составил $68,8 \pm 13,5$ года (от 20 до 93 лет). Индекс массы тела (ИМТ) выше нормальных значений обнаружен у 41% (94 человека), в том числе у 19% пациентов выявлена избыточная масса тела и у 22% – ожирение, причем I степень имели 62%, II степень – 22%, III степень – 16% пациентов. Во 2-ю группу были включены лица с эмболией органов брюшной полости и забрюшинного пространства ($n=107$). Средний возраст в исследуемой группе составил $66,9 \pm 14,7$ (от 30 до 90) года, среди них 48 (45%) женщин. ИМТ превышал нормальные значения у 60,7% (65 человек), включая избыточную массу тела у 27% пациентов и ожирение у 34% пациентов, причем I степень имели 56%, II степень – 25%, III степень – 19% пациентов. Основные нозологические формы у пациентов 1-й и 2-й групп представлены в табл. 1.

Большинство пациентов обеих групп страдали АГ (96 и 94% соответственно) и ИБС (89 и 90%) в разных клинических вариантах. При этом оказалось, что инфаркт миокарда различной локализации и объема в группе с эмболией органов брюшной полости и забрюшинного пространства встречался в 2 раза чаще. Постинфарктные рубцовые изменения и постинфарктная аневризма различной локализации и объема также значительно чаще встречались во 2-й группе (57 против 41%; $p=0,007$; 33 против 13%; $p<0,001$ соответственно).

Хронической сердечной недостаточностью (ХСН) страдали 78,5% исследуемых пациентов, причем у 94% из них зарегистрирована стадия декомпенсации, проявляющаяся наличием влажных хрипов при аускультации легких. При этом ХСН 2А стадии значимо чаще диагностировалась у лиц с церебральной эмболией (59 против 33%; $p<0,001$), а ХСН 2Б и 3-й стадии чаще выявлялась во 2-й группе (30 против 10%; $p<0,001$ и 15 против 4%; $p=0,001$ соответственно). ФП в целом, независимо от формы, диагностирована у 53% всех исследуемых пациентов. Однако существенно чаще она регистрировалась в 1-й группе (59 против 41%; $p=0,002$). При этом большая часть лиц как 1-й, так и 2-й группы имели хроническую форму ФП (91 и 89% соответственно). Инфекционный эндокардит обнаружен у 14,6% ($n=49$), а ревматическая болезнь сердца у 2% умерших с эмболиями артерий большого круга кровообращения различной локализации. У этих пациентов выявлены клапанные пороки сердца – недостаточность аортального, митрального и трикуспидального клапанов, составившие соответственно 16, 6 и 8% случаев исследуемой группы. Дилатационная кардиомиопатия в обеих группах встречалась наиболее редко (0,8% случаев). Объемные оперативные вмешательства в период госпитализации проводились у 21% пациентов с эмболическими осложнениями различных локализаций, однако существенно чаще оперативному лечению подвергались лица 2-й группы (32 против 17%; $p=0,003$). Анемия в целом зафиксирована у 20% пациентов ($n=67$), причем у 52% она развилась в результате кровопотери из различных отделов желудочно-кишечного тракта на фоне острых эрозий и язв желудка и существенно чаще присутствовала у пациентов с церебральной эмболией по сравнению с пациентами 2-й группы (23 против 13%; $p=0,04$).

С учетом крайней важности для изучаемых процессов было проведено тщательное изучение атеросклеротического поражения аорты и магистральных артерий, в том числе внутренних сонных, интракраниальных, коронарных и подвздошных артерий и др. Детальному анализу были подвергнуты сосудистые бассейны, послужившие источником эмболии. В целом в данных сосудистых бассейнах наблюдались множественные атеросклеротические бляшки на разных этапах развития. Атеросклеротическое поражение аорты у лиц с тромбозом эмболиями различных локализаций составило 97% случаев. Согласно результатам анализа морфологии атеросклеротических бляшек аорты, I–III типы зарегистрированы в 15,1%, IV тип – 48,2%, V тип – 29,9%, VI – 6,8%. Атеросклеротическое поражение сонных и интракраниальных артерий выявлено в 89,3% случаев. Атеросклеротические бляшки I–III типов составили 8,1%, IV тип – 53,2%, V тип – 30,6%, VI тип – 8,1%. Статистически значимых различий в отношении случаев атеросклеротического поражения аорты, внутренних сонных и интракраниальных артерий между группами с церебральной эмболией и эмболией артерий органов брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлено.

В отношении ожирения, которое было выявлено в целом у 26% лиц с эмболиями различных локализаций, статистически значимых различий между лицами 1-й и 2-й группы не отмечено. Однако оказалось, что в 1-й группе

Основные нозологические формы пациентов 1-й и 2-й групп

Нозологическая форма	1-я группа Абс. (%)	2-я группа Абс. (%)	Статистическая значимость ($p > 0,05$)
АГ	220 (96)	101 (94)	$p=0,3$
ИБС	205 (89)	96 (90)	$p=1,00$
ИМ	56 (24)	57 (53)	$p=5,06$
ПИКС	93 (41)	61 (57)	$p=0,007$
Постинфарктная аневризма	29 (13)	35 (33)	$p=0,00004$
ФП	134 (59)	44 (41)	$p=0,002$
ИЭ	31 (13)	18 (17)	$p=0,5$
ХСН 1–3 ст.	177 (77)	86 (80)	$p=0,6$
ХСН 1 ст.	11 (5)	4 (4)	$p=0,7$
ХСН 2А ст.	134 (59)	35 (33)	$p=0,00001$
ХСН 2Б ст.	23 (10)	32 (30)	$p=0,00001$
ХСН 3 ст.	9 (4)	16 (15)	$p=0,001$
Злокачественные новообразования	18 (8)	10 (9)	$p=0,6$
Объемное оперативное вмешательство	38 (17)	34 (32)	$p=0,003$
Анемия	53 (23)	14 (13)	$p=0,04$
Ожирение	50 (22)	36 (34)	$p=0,5$
СД типа 2	66 (29)	31 (29)	$p=1,0$
ХБП 1–5 ст.	82 (36)	31 (29)	$p=0,1$

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ст. – стадия; ИМ – инфаркт миокарда; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертензия; ИЭ – инфекционный эндокардит; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек.

пациенты с нормальной массой тела были существенно старше пациентов с ожирением (соответственно $69,8 \pm 13,37$ и $65,4 \pm 13,28$ года; $p=0,04$). В целом возраст пациентов с ожирением I степени составил $67,3 \pm 15,56$, с ожирением 2-й степени – $62,7 \pm 13,47$ и с ожирением 3-й степени – $60,7 \pm 9,82$ года. Нарушения углеводного обмена имели 36,7% всех обследованных лиц ($n=123$). Нарушение толерантности к углеводам наблюдалось у 7,8% пациентов ($n=26$). СД типа 2 диагностирован у 29% умерших, причем заболеванием в равной степени страдали пациенты обеих групп и 30% из них имели потребность в инсулинотерапии. У подавляющего большинства лиц с диабетом (90%) не были достигнуты целевые значения гликемии.

Источники эмболии во всех случаях были установлены при аутопсии. В группе с церебральной эмболией в 56% случаев источником были крупные артерии (артерио-артериальные эмболии) и в 44% – сердце (кардиогенные эмболии). Среди лиц с артерио-артериальной церебральной эмболией в 52% источником стали средние мозговые артерии, в 29% – базиллярный бассейн, в 11% – внутренние сонные артерии, в 5% – аорта и в 3% – задние мозговые артерии. При анализе структуры атеросклеротических бляшек в сосудах, послуживших источником эмболии, оказалось, что I–III типы бляшек в них встречались в 5% случаев, IV тип – в 50%, V тип – в 34% и VI тип – в 11% случаев. У лиц с кардиогенной эмболией наиболее часто тромбы располагались в полости левого желудочка (38% случаев) и в ушке левого предсердия (24% случа-

ев). В полости левого предсердия тромбы были выявлены только у 1 (0,4%) пациента. На створках митрального и аортального клапанов тромботические массы обнаружены в 22 и 15% случаев соответственно. Они были связаны с инфекционным эндокардитом и ревматической болезнью сердца. Для 2-й группы источниками эмболических осложнений были сердце (90% случаев) и крупные артерии (10% случаев). При этом в артериях, послуживших источником тромбоэмболии, преобладали атеросклеротические бляшки IV (43%) и V (30%) типов. У лиц с артерио-артериальными эмболиями 2-й группы в качестве источника тромбоэмболии существенно чаще регистрировалась аорта (8,4 против 3,1%; $p=0,03$). В 1-й группе пациентов вследствие тромбоэмболического поражения соответствующих сосудистых регионов обнаружены инфаркты лобной (11%), теменной (37,9%), височной (25,8%), затылочной долей головного мозга (14,5%) и ствола мозга (10,8% случаев). Основными клиническими проявлениями тромбоэмболии в этой группе были гемипарез (29%), гемиплегия (16%), дизартрия (21%), оглушение (17%), сопор (11%), кома (6%).

У лиц с эмболией органов брюшной полости и забрюшинного пространства, по данным аутопсии, преобладали эмболические поражения артерий селезенки с развитием инфаркта селезенки у 41% умерших. Инфаркт тонкой кишки с развитием гангрены выявлен у 37% пациентов. В целом эмболия артерий почек наблюдалась у 48,6% лиц в данной группе ($n=52$). Двусторонний эмболиче-

ский инфаркт почек был выявлен у 21% ($n=22$) умерших, правостороннее поражение – у 39% ($n=42$), левостороннее – у 28% ($n=30$). Интересно отметить, что преобладали случаи инфаркта правой почки. Вероятно, это обусловлено тем, что правая почечная артерия шире левой и отходит от аорты выше, чем левая [13, 14].

Согласно патологоанатомическим документам, ведущей причиной летального исхода в 1-й группе был отек головного мозга с вклиниванием мозжечка в большое затылочное отверстие (71%). Другими наиболее часто встречаемыми причинами были острая сердечно-легочная недостаточность (12%) и инфекционно-токсический шок (8%). Ведущей причиной смерти во 2-й группе была острая сердечно-легочная недостаточность (41%). Среди других наиболее часто встречаемых причин смерти были инфекционно-токсический шок (33%), острый инфаркт миокарда (12%), тромбоэмболия легочной артерии (5%).

Согласно полученным данным, существенное влияние на риск развития эмболического ишемического инсульта оказали ряд факторов. Так, наличие постоянной формы ФП повышало вероятность развития эмболического инсульта в 2 раза (ОШ 2,00; 95% ДИ 1,25–3,21). При этом нам не удалось выявить статистически значимого влияния пароксизмальной формы ФП, возможно, ввиду небольшого количества лиц с данной патологией в исследовании (10%). Кроме того, обнаружено, что наличие у пациента ХСН 2А стадии почти в 3 раза повышало риск развития церебральных тромбоэмболических осложнений (ОШ 2,93; 95% ДИ 1,81–4,75). Интересно отметить, что анемия также оказалась статистически значимым фактором в развитии церебральной эмболии (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,06–3,81). Однако не удалось выявить существенного влияния на развитие церебральной тромбоэмболии наличия ИБС в целом и инфаркта миокарда различной степени давности и локализации, постинфарктной аневризмы, инфекционного эндокардита, ожирения, СД типа 2, ХБП, злокачественных опухолей, объемных оперативных вмешательств, дилатации камер сердца (независимо от вызвавших ее причин).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ишемический инфаркт мозга, по различным данным, составляет 75–80% общего числа инсультов, по данным многочисленных исследований, эмболический кардиоцеребральный инфаркт составляет 30–40% всех случаев ишемического инсульта [4, 5]. В проведенном исследовании при изучении источников церебральной эмболии, как и ожидалось, среди них были выявлены как крупные артерии, так и сердце. Однако интересно подчеркнуть, что артерио-артериальные эмболии как источник тромботических масс превалировали над кардиальными. По данным различных исследований, артерио-артериальная эмболия обусловлена образующимися на поверхности эрозированных атеросклеротических бляшек интра- и экстракраниальных артерий тромботическими массами, чаще IV–VI типа, что было подтверждено в проведенном исследовании [15]. Эмболии из интракраниальных артерий являются

одним из наиболее сложных вопросов в диагностике и лечении цереброваскулярных заболеваний. Величина и расположение эмбола определяют размеры, локализацию и характер вызываемого им поражения. Важно отметить, что эмболия может рецидивировать, а сам эмбол способен мигрировать и подвергаться лизису, формируя изменчивый характер симптоматики, что усугубляет трудности клинической диагностики [5, 6]. При анализе случаев кардиогенной эмболии оказалось, что наиболее часто тромбы располагались в полости левого желудочка (38%), в ушке левого предсердия (24%) и на поверхности митрального (22%) клапана, что согласуется с результатами других исследований [7, 12]. Принято считать, что кардиоцеребральная эмболия тесно связана с ФП, значительно увеличивающей риск кардиоэмболических осложнений [5]. В проведенном исследовании закономерно было выявлено повышение риска церебральной эмболии у лиц, страдающих постоянной формой ФП, – в 2 раза. ХСН занимает важное место в ряду предполагаемых причин кардиоцеребральной эмболии [16]. По данным нескольких популяционных исследований, риск ишемического инсульта у пациентов с ХСН в 2 раза выше в сравнении с общей популяцией [5, 16]. В нашем исследовании значимость вклада ХСН в развитие эмболического инсульта зависела от ее стадии. Максимальные значения нами были получены для ХСН 2А стадии, которая увеличивала риск церебральной эмболии в 2,9 раза. Вероятно, существует несколько патофизиологических механизмов связи ХСН и ишемического инсульта. Во-первых, АГ и ФП способны составлять основу причинно-следственной связи ХСН и эмболического ишемического инсульта. Во-вторых, эта связь может осуществляться через снижение фракции выброса левого желудочка, которое приводит к увеличению вязкости крови, усугублению эндотелиальной дисфункции, гипоксии, активации симпатической нервной системы и застою крови в малом круге кровообращения. В то же время, обезвоживание, связанное с диуретической терапией, может способствовать гемоконцентрации и гиперкоагуляции [17]. В настоящее время гипертоническая болезнь считается одним из ведущих факторов риска цереброваскулярных заболеваний. По различным данным, АГ увеличивает риск ишемического инсульта в 4 раза [18]. В представленном исследовании АГ выявлена у 96% пациентов с церебральной эмболией. Основу сложной и многообразной патофизиологической связи ишемического инсульта и АГ составляют различные факторы, и среди них нарушения нервной регуляции сосудистого тонуса, изменения морфологии сосудов, которые провоцируют нарушения формы и конфигурации сосудов, изменения гемореологических показателей крови с увеличением ее вязкости и снижением скорости кровотока [19]. Вероятно, взаимосвязь кардиоцеребральной эмболии и АГ основана на ФП и ИБС, которые, как известно, нередко развиваются на фоне АГ [20]. Важно подчеркнуть значение анемии как фактора риска церебральной эмболии. Анемия приводит к развитию гемического типа гипоксии. В ответ на гипоксию активируется компенсаторный механизм, связанный с увеличением скорости продукции эритроцитов и ростом объема кровотока. Именно этот механизм

мобилизуется при постгеморрагической анемии и в большинстве случаев компенсирует потерю циркулирующих эритроцитов. Однако при постгеморрагической анемии недостаток железа ограничивает количественную выработку эритроцитов и приводит к анизоцитозу, который провоцирует уменьшение способности эритроцитов к обратимой деформации. Кроме того, дефицит железа приводит к тромбоцитозу. Тромбоцитоз и анизоцитоз способны спровоцировать формирование тромба, особенно при сопутствующем атеросклеротическом поражении [21, 22]. Анемия также может усугубить гипоксию мозга в участках сниженной перфузии, при церебральной эмболии, увеличивая зону повреждения мозговой ткани и усугубляя состояние пациента [3]. Согласно полученным данным, анемия связана с 2-кратным увеличением риска церебральной эмболии. При этом нельзя исключить, что факторы риска развития ишемического инсульта тромбоемболического и неэмболического генеза [5, 6] не идентичны, так же как и факторы риска развития церебральной эмболии и эмболического поражения других сосудистых регионов

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В группе лиц с церебральной эмболией более часто регистрировались артерио-артериальные эмболии, в то время как в группе пациентов с эмболией органов брюшной полости и забрюшинного пространства ведущим источником эмболии были камеры сердца. Выявлено серьезное влияние на риск развития артериальной эмболии большого круга кровообращения постоянной формы ФП, ХСН II стадии и анемии. Ожирение выявлено у 26% лиц с эмболиями различных локализаций. В группе с церебральной эмболией пациенты с нормальной массой тела были существенно старше пациентов с ожирением, что, вероятно, служит косвенным доказательством негативного влияния ожирения на прогноз у этой группы. Нарушения углеводного обмена имели 36,7% всех обследованных лиц. Нарушение толерантности к углеводам наблюдалось у 7,8% пациентов. СД типа 2 диагностирован у 29% умерших, причем заболеванием в равной степени страдали пациенты обеих групп.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Васильцева Оксана Ярославна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

Горлова Анастасия Андреевна – аспирант отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук
E-mail: angorlova@bk.ru

Ворожцова Ирина Николаевна – профессор, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

Лавров Алексей Геннадьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

ЛИТЕРАТУРА

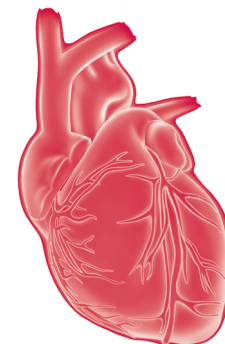
1. Badimon L., Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture // *J. Intern. Med.* 2014. Vol. 276, N 6. P. 618–632. doi: 10.1111/joim.12296.
2. Boeckh-Behrens T., Kleine J.F., Zimmer C., Neff F. et al. Thrombus histology suggests cardioembolic cause in cryptogenic stroke // *Stroke.* 2016. Vol. 47, N 7. P. 1864–1871. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013105.
3. Barlas R.S., Honney K., Loke Y.K., McCall S.J. Impact of hemoglobin levels and anemia on mortality in acute stroke: analysis of UK regional registry data, systematic review, and meta analysis // *J. Am. Heart Assoc.* 2016. Vol. 5, N 8. Article ID e003019. doi: 10.1161/JAHA.115.003019.
4. Стаховская Л.В., Ключихина О.А. Характеристика основных типов инсульта в России (по данным территориально-популяционного регистра 2009–2013 гг.) // *Consilium Medicum.* 2015. № 17 (9). С. 8–11.
5. James F., Bushnell C., Boden-Albala B., Braun L. et al.; American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for the primary prevention of stroke // *Stroke.* 2014. Vol. 45, N 12. P. 3754–3832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046.
6. Camm A.J. et al.; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31, N 19. P. 2369–2429.
7. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Концепция мультипликативного эффекта риска развития повторных тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Сибир. мед. журн. (Иркутск).* 2016. № 141 (2). С. 28–32.
8. Скороходов А.П., Хаханова О.Н., Куташов В.А. Факторы риска, влияющие на исход кардиоэмболического инсульта // *Прикладные информ. аспекты медицины.* 2016. № 19 (1). С. 113–118.
9. Kansal S., Feldman M., Cooksey S., Patel S. Renal artery embolism // *J. Gen. Intern. Med.* 2008. Vol. 23, N 5. P. 644–647. doi: 10.1007/s1160600704895.
10. Sise M.J. Mesenteric ischemia: the whole spectrum // *Scand. J. Surg.* 2010. Vol. 99, N 2. P. 106–110. doi: 10.1177/145749691009900212.

11. Lyaker M.R., Tulman D.B., Dimitrova G.T., Pin R.H. et al. Arterial embolism // *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2013. Vol. 3, N 1. P. 77–87. doi: 10.4103/22295151.109429.
12. Патологическая анатомия : национальное руководство / гл. ред. М.А. Пальцев, Л.В. Кактурский, О.В. Зайратьянц. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1264 с.
13. Парфенович М.Б. Морфологические ведомости. Вариантная анатомия почечных артерий // *Пробл. здоровья и экологии.* 2012. № 4 (34). С. 23–27.
14. Колсанов А.В. и др. Вариантная трехмерная анатомия почечных артерий: клиническое применение // *Морфологические ведомости.* 2016. № 24 (4). С. 46–52.
15. Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E., Fuster V. et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association // *Circulation.* 1995. Vol. 92, N 5. P. 1355–1374.
16. Abdul-Rahim A.H., Perez A.C., MacIsaac R.L., Jhund P.S. et al. Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARM-Preserved and I-Preserve trials // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38, N 10. P. 742–750. doi: 10.1093/eurheartj/ehw509.
17. Floras J.S., Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36, N 30. P. 1974b–1982b. doi: 10.1093/eurheartj/ehv087.
18. Pires P.W., Dams-Ramos C.M., Matin N., Dorrance A.M. The effects of hypertension on the cerebral circulation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013. Vol. 304, N 12. P. H1598–H1614. doi: 10.1152/ajpheart.00490.2012.
19. Шаманаев А.Ю., Алиев О.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В. и др. Синдром повышенной вязкости крови у больных артериальной гипертензией и гемореологические эффекты антигипертензивных средств // *Рос. кардиол. журн.* 2016. № 4. С. 97–102. doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-97-102.
20. Lawler P.R., Hiremath P., Cheng S. Cardiac target organ damage in hypertension: insights from epidemiology // *Curr. Hypertens. Rep.* 2014. Vol. 16, N 7. P. 446. doi: 10.1007/s11906-014-0446-8.
21. Rader D.J. Human genetics of atherothrombotic disease and its risk factors // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015. Vol. 35, N 4. P. 741–747. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305492.
22. Kuhn V., Diederich L., Keller S., Kramer Christian M. et al. Red blood cell function and dysfunction: redox regulation, nitric oxide metabolism, anemia // *Antioxid. Redox Signal.* 2017. Vol. 26, N 13. P. 718–742. doi: 10.1089/ars.2016.6954.

REFERENCES

1. Badimon L., Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med.* 2014; 276 (6): 618–32. doi: 10.1111/joim.12296.
2. Boeckh-Behrens T., Kleine J.F., Zimmer C., Neff F., et al. Thrombus histology suggests cardioembolic cause in cryptogenic stroke. *Stroke.* 2016; 47 (7): 1864–71. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013105.
3. Barlas R.S., Honney K., Loke Y.K., McCall S.J. Impact of hemoglobin levels and anemia on mortality in acute stroke: analysis of UK regional registry data, systematic review, and meta analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5 (8): e003019. doi: 10.1161/JAHA.115.003019.
4. Stakhovskaya L.V., Klochikhin O.A. Characteristics of the main types of stroke in Russia (according to territorial population register 2009–2013). *Consilium Medicum.* 2015; 17 (9): 8–11. (in Russian)
5. James F., Bushnell C., Boden-Albala B., Braun L., et al.; American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for the primary prevention of stroke. *Stroke.* 2014; 45 (12): 3754–32. doi: 10.1161/STR.0000000000000046.
6. Camm A.J., et al.; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31 (19): 2369–29.
7. Zolotovskaya A.I., Davydkin I.L. The Concept of the multiplicative effect of the risk of recurrent thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal [Siberian Journal of Medicine] (Irkutsk).* 2016; 141 (2): 28–32. (in Russian)
8. Skorokhodov, A.P., Hahanova, O.N., Kutasov V.A. Risk Factors affecting outcome of cardioembolic stroke. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny [Applied Information Aspects of Medicine].* 2016; 19 (1): 113–8. (in Russian)
9. Kansal S., Feldman M., Cooksey S., Patel S. Renal artery embolism. *J Gen Intern Med.* 2008; 23 (5): 644–7. doi: 10.1007/s1160600704895.
10. Sise M.J. Mesenteric ischemia: the whole spectrum. *Scand J Surg.* 2010; 99 (2): 106–10. doi: 10.1177/145749691009900212.
11. Lyaker M.R., Tulman D.B., Dimitrova G.T., Pin R.H., et al. Arterial embolism. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2013; 3 (1): 77–87. doi: 10.4103/22295151.109429.
12. Paltsev M.A., Kakturskii L.V., Zairatyants O.V. (eds). *Pathological anatomy: National guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media, 2011: 1264 p. (in Russian)
13. Parfenovich M.B. Morphological statements. Variant anatomy of renal arteries. *Problemy zdorov'ya i ekologii [Problems of Health and Ecology].* 2012; 4 (34): 23–7. (in Russian)
14. Kolsanov A.V., Ivanova V.D., Nazarian, A.K., Eremin B.I., et al. Variant three-dimensional anatomy of the renal arteries: clinical applications. *Morfologicheskie vedomosti [Morphological Newsletters].* 2016; 24 (4): 46–52. (in Russian)
15. Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E., Fuster V., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995; 92 (5): 1355–74.
16. Abdul-Rahim A.H., Perez A.C., MacIsaac R.L., Jhund P.S., et al. Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARM-Preserved and I-Preserve trials. *Eur Heart J.* 2017; 38 (10): 742–50. doi: 10.1093/eurheartj/ehw509.
17. Floras J.S., Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015; 36 (30): 1974b–82b. doi: 10.1093/eurheartj/ehv087.

18. Pires P.W., Dams-Ramos C.M., Matin N., Dorrance A.M. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013; 304 (12): H1598–614. doi: 10.1152/ajpheart.00490.2012.
19. Shamanaev A.Yu., Aliev O.I., Anishchenko A.M., Sidechmenova A.V., et al. The Syndrome of increased blood viscosity in patients with arterial hypertension and hemorheological effects of antihypertensive drugs. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2016; (4): 97–102. doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-97-102. (in Russian)
20. Lawler P.R., Hiremath P., Cheng S. Cardiac target organ damage in hypertension: insights from epidemiology. *Curr Hypertens Rep.* 2014; 16 (7): 446. doi: 10.1007/s11906-014-0446-8.
21. Rader D.J. Human genetics of atherothrombotic disease and its risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35 (4): 741–7. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305492.
22. Kuhn V., Diederich L., Keller S., Kramer Christian M., et al. Red blood cell function and dysfunction: redox regulation, nitric oxide metabolism, anemia. *Antioxid Redox Signal.* 2017; 26 (13): 718–42. doi: 10.1089/ars.2016.6954.



Геморрагический синдром на фоне антитромботической терапии: взгляд кардиолога и гематолога

Михайлова З.Д.¹,
Черепанова В.В.²,
Михайлова Ю.В.³

¹ ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород

² ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 33», Нижний Новгород

³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

В практике кардиолога наиболее частыми осложнениями антитромботической терапии являются кровотечения. Тактика врача зависит как от причины кровотечения, так и от объема и скорости кровопотери, состояния гемодинамики. Возобновление антитромботической терапии у пациента с высоким риском развития тромбоз-болических осложнений после остановки кровотечения в ряде случаев скорее искусство, а не просто терапия.

Ключевые слова:

антикоагулянты, антиагреганты, кровотечение, гемостатическая терапия

Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 2. С. 63–72.

doi: 10.24411/2309-1908-2018-12008

Статья поступила в редакцию: 02.04.2018. Принята в печать: 25.05.2018.

Hemorrhagic syndrome on the background of antithrombotic therapy: the look of the cardiologist and the hematologist

Mikhailova Z.D.¹, Cherepanova V.V.²,
Mikhailova Yu.V.³

¹ City Clinical Hospital # 38, Nizhny Novgorod

² City Clinical Hospital # 33, Nizhny Novgorod

³ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Bleeding are the most frequent complications of antithrombotic therapy in the practice of a cardiologist. The physician's tactics depend on the cause of the bleeding, the volume and rate of hemorrhage, the state of hemodynamics. If you are start anti-thrombotic therapy again in a patient with a high risk of bleeding, is in some cases more an art than just a therapy.

Keywords:

anticoagulants, antiaggregants, bleeding, haemostatic therapy

Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (2): 63–72.

doi: 10.24411/2309-1908-2018-12008

Received: 02.04.2018. Accepted: 25.05.2018.

В кардиологии широко применяют различные анти- тромботические препараты для профилактики и лечения артериальных и/или венозных тромбозов и эмболий [1]. Вмешательство в систему свертывания крови – это всегда риск геморрагических осложнений.

Наиболее частыми побочными эффектами антитромботической терапии являются: 1) кровотечения [1, 2]; 2) тромбоцитопении [1–4]; 3) тромбоэмболические осложнения [3–4].

Причины возникновения кровотечений на фоне анти- тромботической терапии: 1) неадекватная дозировка препаратов; 2) неучтенная патология гемостаза (чаще всего это приобретенные нарушения гемостаза – дефицит витамина К, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, печеночная коагулопатия, уремиическая коагулопатия и другие нарушения коагуляции, тромбоцитопении и/или тромбоцитопатии; 3) наличие и тяжесть почечной недостаточности при хронической болезни почек, которая не всегда учитывается; 4) наличие наследственного дефицита отдельных факторов свертывания [5, 6].

Факторами риска геморрагических осложнений (анализ 19 публикаций по материалам UpToDate) считают возраст (старше 65 и 75 лет), женский пол, сахарный диабет, наличие онкологического заболевания (в том числе метастазы), артериальной гипертензии (АГ) (САД >180, ДАД >100 мм рт.ст.), хроническую алкогольную интоксикацию, нарушение функции печени, выраженную патологию почек (креатинин >1,7 мг/дл и повышение его уровня в динамике), анемию, низкую комплаентность пациента, предшествующий инсульт или внутричерепное кровоизлияние. Среди них: наличие заболеваний с высоким риском кровотечения (пептическая язва желудка), нарушения гемостаза (коагулопатии, тромбоцитопении), прием некоторых препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВС, дезагреганты, антибиотики, амиодарон, статины, фибраты), снижение величины гематокрита <30%, нерегулярный контроль международного нормализованного отношения (МНО) и его повышение >3,0; уровень МНО до лечения >1,2; в анамнезе суще-

ственное кровотечение на фоне приема варфарина при МНО в терапевтическом интервале. Риск развития кровотечения возрастал при наличии у пациента нескольких из них: при 1, 2 и 3 факторах – отношение рисков (ОР) – 2,9, 3,8 и 14,9 соответственно [7].

Определены модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений: АГ (САД >160 мм рт.ст.), лабильное МНО или TTR (time in the therapeutic range) <60%, прием дезагрегантов и НПВС, избыток алкоголя (≥ 8 доз в неделю), анемия, нарушение функции печени и/или почек, снижение количества тромбоцитов и/или нарушение их функции, возраст >65 или ≥ 75 лет, кровотечения в анамнезе, предшествующий инсульт, заместительная почечная терапия (диализ или трансплантация почек), цирроз печени, онкологическое заболевание, генетические факторы, биомаркеры (высокочувствительный тропонин, фактор роста дифференциации-15 (GDF-15), натрийуретический пептид, уровень креатинина/клиренс креатинина) [8, 9].

Разработаны и внедрены в практику различные шкалы для оценки риска кровотечений: негоспитальный индекс риска кровотечений (Outpatient bleeding risk index, OBRI); HAS-BLED; HEMORR2HAGES; ORBIT; ATRIA; ABC; PRECISE-DAPT; DAPT Score и др.). В предложенных шкалах перечень учитываемых факторов риска схож, но результаты оценки по ним существенно различаются [7–9].

При антикоагулянтной терапии (перед ее началом и во время) оценивают абсолютный риск массивного кровотечения: низкий (нет факторов риска), средний (1 фактор риска), высокий (2 и более факторов риска) [10].

По данным литературы, частота геморрагических осложнений на фоне приема антикоагулянтов и/или антиагрегантов различная, как и частота летальных исходов от кровотечений, вариабельна. Частота кровотечений (не связанная с сосудистым доступом) убывает в следующем порядке: желудочно-кишечное (ЖКТ), носовое, мочеполовое, подкожные и кожные, внутричерепные. При выполнении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) частота кровотечений (перипроцедурное) – 1,3–12,4% в зависимости от состава больных и выбранных критериев [11]. Одна из причин этого – использование практикующими врачами различных критериев «большого» и «малого» кровотечения.

«Малое» кровотечение – любое внутреннее или наружное кровотечение, не потребовавшее госпитализации, медицинского вмешательства (дополнительного обследования и лечения): десневая кровоточивость; носовое кровотечение; синяки и/или экхимозы; потемнение цвета мочи; появление незначительного количества крови в кале при дефекации. Тактика при развитии «малого» кровотечения: временная отмена антагонистов витамина К (АВК) (пропустить 1 или 2 приема) до остановки кровотечения; поиск его причины; коррекция дозы; добавление ингибитора протонной помпы (ИПП) внутрь. Целевое МНО у лиц с кровотечением в анамнезе должно быть ниже 2,0–2,5. При двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) рекомендуют рассмотреть вопрос о сокращении ее продолжительности или переход с тикагрелора/прасургрела на клопидогрел. При тройной терапии (ДАТТ + антикоагулянт) – переход на двойную терапию (клопидогрел + антикоагулянт) [9].

Классификация ВОЗ по характеру и выраженности геморрагического синдрома: 0 степени – отсутствие геморрагического синдрома; I степени – петехии и экхимозы (единичные); II степени – незначительная потеря крови (мелена, гематурия, кровохарканье); III степени – выраженная потеря крови (кровотечение, требующее переливания крови или кровезаменителей); IV степени – тяжелая кровопотеря (кровоизлияние в головной мозг и/или сетчатку глаза; кровотечения, заканчивающиеся летальным исходом) [12].

Одной из причин геморрагических осложнений может рассматриваться нерегулярность лабораторного контроля системы гемостаза на фоне приема антикоагулянтов (у лиц с высоким риском кровотечения): нефракционированный гепарин (НФГ) – активированное частичное тромбопластиновое время, тромбоциты; низкомолекулярный гепарин (НМГ) и фондапаринукс – анти-Ха активность, варфарин – МНО, прямые пероральные антикоагулянты – см. табл. 1 [3, 4, 8].

Нередко (до 20–40%, по разным данным) пациенты обладают индивидуальным ответом на гепарин в виде гипо- или гиперчувствительности. Поэтому лечебно-профилактические учреждения, выполняющие операции при искусственном кровообращении, экстракорпораль-

Таблица 1. Пероральные антикоагулянты: лабораторный контроль

Показатели	Препарат		
	дабигатран	апиксабан	ривароксабан
Протромбиновое время	Неинформативно	Неинформативно	Количественная оценка
МНО	Неинформативно	Неинформативно	Неинформативно
Анти-Ха активность	Неинформативно	Количественная оценка	Количественная оценка
АЧТВ	>80 с; больше чем в 2 раза от исходного	Неинформативно	Неинформативно
Тромбиновое время	Качественная оценка	Неинформативно	Неинформативно
Тромбиновое время в разведении (Гемоклот)	>65 с или >200 нм/мл	Неинформативно	Неинформативно
Экариновое время свертывания крови	Более чем в 3 раза от исходного	Неинформативно	Неинформативно

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ной оксигенации, гемодиализе, должны быть оснащены специфическими *point-of-care* анализаторами цельной крови. Для лабораторного сопровождения терапии прямыми синтетическими ингибиторами фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) можно использовать тест «протромбиновое время», представляя его результаты в виде МНО. Однако важнейшим моментом является то, что для постановки этого теста может быть использован только тромбопластин, откалиброванный по чувствительности непосредственно к фактору Ха. Тромбопластины, откалиброванные по чувствительности к факторам протромбинового комплекса для контроля за варфаринотерапией, применять нельзя [13].

Среди различных определений, используемых для классификации тяжести кровотечения (TIMI, GUSTO, BO3 и др.), критерии BARC (2011) предлагают сбалансированное сочетание лабораторных и клинических параметров. Используя критерии BARC, определяют различные типы (0–5) кровотечений: тип 0 (отсутствие кровотечения); 1 – кровотечение, не требующее экстренной госпитализации и хирургического вмешательства (может быть прекращение приема лекарственных средств, петехии, гематомы, носовые и геморроидальные кровотечения); 2 – «большое» кровотечение с госпитализацией (отмена антитромбоцитарной, антитромбиновой и фибринолитической терапии); 3a – кровотечение с уровнем гемоглобина 30–50 г/л, требующее переливания крови или кровезаменителей; 3b – кровотечение со снижением гемоглобина до ≥ 50 г/л, требующее хирургического вмешательства для его контроля или внутривенного введения вазопрессоров; 3с – внутримозговое кровоизлияние или в сетчатку глаза; 4 – кровотечение, связанное с аортокоронарным шунтированием; периоперационное кровотечение в головной мозг в течение 48 ч; 5a – вероятное смертельное кровотечение; 5b – явное кровотечение:

Таблица 2. Время спонтанного снижения активности антикоагулянтов и антиагрегантов до безопасного уровня

Препарат	Время	Период полувыведения
Нефракционированный гепарин	6 ч	1,5 ч
Низкомолекулярные гепарины	12 ч	6 ч
Гепариноиды	2 сут	2 сут
Дабигатран (ривароксабан)*	14–18 ч (до 5 сут?)	12–14 ч (6–9 ч)
Ацетилсалициловая кислота*	3 сут	15–20 мин
Антагонисты АДФ-рецепторов (клопидогрел)	7 сут	7–8 ч
Антагонисты IIb/IIIa рецепторов (РеоПро)	24 ч	от 30 мин до 2,5 ч

Примечание. * Период полувыведения ривароксабана – 5–9 ч у молодых и 11–13 ч – у пожилых; дабигатрана – 11 ч; аспирин – 15 мин, при невысоких дозах – 2–3 ч, а с увеличением дозы может возрастать до 15–30 ч.

внутричерепное, ЖКТ, забрюшинное, легочное, перикардальное, мочеполовое и др., или кровотечение, подтвержденное при аутопсии [11].

По данным рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), кровотечение увеличивает риск смерти в 5 раз в течение 30 дней. Лучевой доступ при селективной коронарографии (СКГ)/ЧКВ безопаснее бедренного [2, 9]. Содержание гемоглобина, требующее переливания крови или кровезаменителей, не стандартизировано и варьируемо. Переливание крови и ее компонентов (у 2,14 – 10%) при уровне гемоглобина <90 – избирательно, <70 г/л – обязательно. Более высокий риск смерти в течение 30 сут был у лиц с гематокритом $<25\%$ [2]. При «большом» кровотечении показано: переливание эритроцитарной массы при уровне гемоглобина <70 – 80 г/л, тромбоцитарной массы, ИПП внутривенно, а при жизнеугрожающем кровотечении – независимо от уровня гемоглобина [9].

У больного на фоне приема антиагрегантов и/или антикоагулянтов может развиваться острое кровотечение или потребоваться экстренное хирургическое вмешательство. Разработаны практические рекомендации для лечения кровотечений у пациентов, получающих ДАТТ с пероральным антикоагулянтом или без него [9].

При выборе тактики ведения пациента с развившимся кровотечением принимают во внимание дозу антикоагулянта/антиагреганта и время его (их) последнего приема, время спонтанного снижения активности препарата до безопасного уровня (табл. 2), возможность и время оценки гемостаза, массу тела больного, наличие антидота в стационаре [13, 14].

Забор крови для исследования гемостаза проводят без использования шприца и с распушенным жгутом, лучше использовать вакуумные пробирки [15].

Фактор времени в оценке гемостаза. Число и функцию тромбоцитов можно определить в течение 10 мин. Ответ тромбоэластограммы (ТЭГ) получают в течение 20 мин, а хронометрические показатели коагулограммы, фибриноген, факторы свертывания – в течение 50–60 мин [13].

При геморрагическом синдроме перед экстренным оперативным вмешательством показано введение антидотов (при наличии – для экстренной реверсии) лекарственных средств и/или проведение терапии «моста»/гемостатической терапии для снижения риска развития периоперационного кровотечения (табл. 3) [1, 8, 9, 16].

Препараты для экстренного прерывания эффектов антитромботической терапии при неотложных оперативных вмешательствах

Купирование эффекта НФГ: медленный внутривенный болюс (2–3 мин) раствора протамина сульфата в дозе 1 мг/100 МЕ НФГ, введенного за последние 2–3 ч (уровень доказательности IA). При неэффективности (продолжающееся кровотечение, обусловленное передозировкой гепарина) – инфузия раствора протамина сульфата под контролем АЧТВ (уровень доказательности IIC) [16, 17].

Купирование эффекта НМГ: эффективного антидота нет, протамина сульфат ингибирует не более 40–50% активности НМГ [16, 17]. Возможно внутривенное вве-

Таблица 3. Методы экстренной реверсии эффекта антикоагулянтов и антиагрегантов

Препарат	Антидот или удаление	Терапия
НФГ	Протамина сульфат (1 мг на 100 Ед гепарина) в/в	КПК, СЗП
НМГ	Протамина сульфат (1 мг на 100 Ед гепарина, далее 0,5) в/в	КПК; СЗП; rVIIa
Варфарин	Витамин К ₁	КПК (30–50 МЕ/кг); СЗП (15 мл/кг); фитоменадион; rVIIa; активированный протромбиновый комплекс (Фейба), НовоСэвен (Коагил)
Непрямой ингибитор Ха фактора: фондапаринукс	Плазмаферез	КПК; СЗП; активированный VII фактор свертывания (НовоСэвен, Коагил)
Дабигатран	Идаруцизумаб	Гемодиализ; КПК; СЗП; активированный VII фактор свертывания (НовоСэвен, Коагил); Фейба
Ривароксабан*, аписабан	Андексанет альфа* (рекомбинантная модифицированная молекула фактора Ха)	КПК; СЗП; Фейба
Антиагреганты: АСК, клопидогрел, тикагрелор, прасугрел	–	Концентрат тромбоцитов (1 Ед на 5–10 кг); активированный VII фактор свертывания – НовоСэвен 90 мкг/кг в/в (Коагил)

Примечание. НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярный гепарин; СЗП – свежезамороженная плазма; КПК – концентрат протромбинового комплекса; rVIIa – рекомбинантный фактор VIIa.

дение раствора протамина сульфата в дозе 1 мг/100 анти-Ха НМГ; повторно 0,5 мг/100 анти-Ха НМГ (уровень доказательности IIC). Рекомендуется внутривенная инфузия концентрата протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы (СЗП). Купирование эффекта варфарина: перед экстренной операцией рекомендуется введение КПК (25 МЕ/кг) (уровень доказательности IB) или СЗП, а также дополнительное введение 5 мг витамина К₁ (в/в, п/к или п/о) или фитоменадиона (синтетический водорастворимый аналог витамина К₁) в виде медленной инфузии (1–2,5 мг при МНО 5–9 и 5 мг при МНО >9) [16–18], эффект которого ожидается в ближайшие 24 ч. В настоящее время препараты витамина К₁, пригодные для устранения эффекта АВК, отсутствуют на отечественном фармацевтическом рынке. Имеющийся в РФ препарат Викасол не является аналогом пероральной формы витамина К₁. Викасол способствует синтезу витамин К-зависимых факторов свертывания *de novo* за счет влияния на процессы карбоксилирования, поэтому эффект после его приема наступает медленно, и он бесполезен для быстрого устранения эффекта АВК. Фитоменадион в капсулах по 0,1 г 10% масляного раствора содержит чрезмерно высокую дозу витамина К₁, способную вызвать длительную невосприимчивость к АВК (резистентность в течение 7–10 дней). Наиболее быстрый, но временный эффект дает внутривенное введение СЗП, КПК, рекомбинантного фактора VIIa (rVIIa) [4, 18, 19].

Для реверсии действия варфарина введение КПК более эффективно, чем переливание СЗП. Другими преимуществами КПК по сравнению с СЗП являются вирусная безопасность, большая (в 25 раз) концентрация факторов свертывания, малый объем вводимой жидкости, быстрое приготовление раствора для инфузии, возможность хранения при комнатной температуре, введение без предварительного оттаивания и без учета группы крови [18].

Расчет дозы однократного введения КПК при передозировке кумаринов производится с помощью протромбина по Квику или МНО (табл. 4) [18].

1-я схема: при МНО <4,5–600 МЕ, при МНО >4,5–1200 МЕ;

2-я схема: необходимая доза = МНО (исходное) – МНО (желаемое) × масса тела (кг);

3-я схема: доза КПК = желаемый уровень факторов (%) – исходный уровень факторов (%) × масса тела (кг).

Таблица 4. Дозы концентрата протромбинового комплекса в зависимости от значений международного нормализованного отношения

Исходное значение МНО	Разовая доза препарата из расчета на 1 кг массы тела, МЕ
2–3,9	25 МЕ/кг
4–5,9	35 МЕ/кг
≥6	50 МЕ/кг

При лечении необходимо достижение плазменной концентрации факторов свертывания с повышением на 30–40% исходного уровня [16, 18].

Эмпирический подход. В большинстве случаев независимо от величины МНО доза КПК 30 МЕ/кг обеспечивает купирование геморрагического синдрома [18].

Больным с нарушенной функцией печени рекомендуется назначать $\frac{2}{3}$ от дозы, рассчитанной по массе тела и величине дефицита фактора, при этом антитромбин III в плазме следует поддерживать на уровне ≥80%. Препарат вводят в/в медленно, со скоростью ≤2 мл/мин. Вопрос о введении повторной дозы решают индивидуально, с учетом динамики клинического состояния пациента и лабораторных показателей, а также сопутствующей терапии [18].

Нейтрализовать активность прочих представителей группы антикоагулянтов (пентасахариды, прямые ингибиторы, гепариноиды) медикаментозными средствами не представляется возможным, так как антитоды не разработаны либо они не зарегистрированы в РФ. Принятой тактикой в данном случае является использование средств шунтового гемостаза. Они позволяют обеспечить тромбообразование на время спонтанного снижения антитромботического потенциала за счет естественного метаболизма антикоагулянтов [17].

Купирование эффекта фондапаринукса: следует применять активированный VII фактор свертывания (НовоСэвен, Коагил) (уровень доказательности IIC) [16]; при доступности – рекомбинантный фактор Ха [2].

Купирование эффекта ривароксабана, эписабана и эдоксабана: введение транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг (или 1 г) внутривенно в сочетании с высокими дозами (25–50 ЕД/кг) КПК (уровень доказательности IIC).

Купирование эффекта дабигатрана этексилата: введение идаруцизумаба (препарат не зарегистрирован в РФ) (уровень доказательности IB) или, в случае его отсутствия, высокой дозы (25–50 ЕД/кг) КПК, в обоих случаях в сочетании с транексамовой кислотой в дозе 15 мг/кг (или 1 г) внутривенно (уровень доказательности IIC).

Купирование эффекта клопидогрела, тиклопидина, тикагрелора и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa: тромбоконтрат – 2 дозы/7 кг (массы тела больного) (уровень доказательности IIC) (может быть неэффективен в течение 12 ч после введения тикагрелора); активированный VII фактор свертывания (уровень доказательности IIC) [16].

При развитии кровотечения у больных ОКС не рекомендовано быстрое восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК) с целью подъема (нормализации) АД; предпочтительна тактика преднамеренной гипотензии для уменьшения кровопотери и быстреего гемостаза. Продолжается дискуссия о безопасной продолжительности преднамеренной гипотензии [2]. Однако при жизнеугрожающем кровотечении показано введение жидкости (с целью восполнения ОЦК) больным при гипотонии [9].

Определена иерархия терапии гемостаза при острой кровопотере:

1. Реверсия эффекта противотромботических средств.
2. Коррекция исходного гемостаза.
3. Минимизация хирургической травмы.
4. Поддержание pH, электролитов.
5. Коррекция анемии, гиповолемии.
6. СЗП, фибриноген (криопреципитат), тромбоциты.
7. Антифибринолитики, десмопрессин.
8. Рекомбинантный фактор VIIa, КПК (препараты концентрата протромбинового комплекса) [5, 20].

Для проведения системной гемостатической терапии есть 2 группы средств.

1. Трансфузионные среды: СЗП, криопреципитат (альтернативный источник фибриногена), концентраты тромбоцитов.

2. Средства фармацевтического гемостаза:
- концентраты факторов свертывания: вирусинактивированные (полученные из донорской

плазмы) и генно-инженерные, монофакторные или комплексные;

- десмопрессин;
- ингибиторы фибринолиза: ингибиторы сериновых протеаз – апротинин и его аналоги (гордокс, трасилол, контрикал);
- лизинсодержащие аминокислоты (ε-аминокапроновая кислота и транексамовая кислота).

Целью фармацевтического гемостаза должно быть не достижение максимально возможного эффекта, а перевод баланса системы гемостаза на минимальный уровень, обеспечивающий остановку кровотечения [17].

Особую группу фармацевтических гемостатиков составляют так называемые средства шунтового гемостаза. Это препараты рекомбинантного активированного VII фактора свертывания (rVIIa – НовоСэвен, Коагил), которые способны гиперактивировать часть коагуляционного каскада, не используя другие его компоненты, как бы шунтируя процесс тромбообразования. Для эффективного применения rVIIa необходимо соблюсти ряд условий: достаточная концентрация фибриногена (>1,0 г/л) (основного субстрата тромбообразования), коррекция ацидоза (не <7,2), устранение гиперфибринолиза. Учитывая то, что фактор VIIa работает на поверхности тромбоцитов, для повышения его эффективности необходимо обеспечить минимальный их уровень (>50×10⁹/л). Терапевтическая доза препарата (90–120 мкг на 1 кг массы тела, а в ряде случаев до 200 мкг/кг) действует в течение 2 ч [17].

Лечение ДВС-синдрома дифференцировано в зависимости от течения и включает компоненты крови, тромбоконтрат, СЗП, антагонисты фактора Ха, ингибиторы протеаз, антифибринолитики [15].

В тяжелых случаях и/или при неэффективности других лекарственных препаратов (у пациентов с дефицитом одного или нескольких этих факторов) может быть назначена внутривенная инфузия СЗП или концентрата протромбинового комплекса (КПК – Протромплекс, Октаплекс, Бериплекс, Vebulin, Konyte), по составу 3- или 4-компонентные. В России доступны 2 препарата – Протромплекс и Октаплекс. Сравнительная характеристика СЗП и препаратов КПК представлена в табл. 5 [17, 18, 21].

Таблица 5. Концентрация факторов свертывания в свежемороженой плазме и концентрате протромбинового комплекса

Фактор свертывания	Свежемороженая плазма, МЕ/мл	Протромплекс 600, МЕ/мл	Октаплекс 500, МЕ/мл
FII	1	30	11–38
FVII	1	25	9–24
FIX	1	30	25
FX	1	30	18–30
Протеин С	1	>20	7–31
Протеин S	1	–	7–32
AT III	1	0,75–1,5	–
Гепарин	–	1,5–5	5–12,5
Гепарин предупреждает активацию факторов свертывания			

Таблица 6. Препараты плазмы

Препарат	Состав	Показание
Свежезамороженная плазма	Все факторы гемостаза	Комплексная патология гемостаза
Плазма, обогащенная тромбоцитами	Все факторы гемостаза + тромбоциты	Дилуционная коагулопатия
Криопреципитат	Факторы: VIII, I, XIII + vFW + фибриноген	Гипофибриногенемия, дефицит фактора XIII

Основное показание для КПК – экстренная реверсия эффекта антикоагулянтов: антагонистов витамина К. В мировой практике в целом ряде случаев при отсутствии витальных показаний для этой цели используют витамин К₁ (фитоменадион). Несмотря на бесспорную востребованность, препараты витамина К₁ для клинического применения в России не зарегистрированы, что в неотложных ситуациях расширяет терапевтическую нишу для КПК [22].

К ним же относят активированный протромбиновый комплекс (Фейба), который содержит факторы II, IX и X в неактивированной форме, и активированный фактор VII (500 или 1000 МЕ) и коагулянтный антиген фактора VIII (10% от факторов внешнего пути); препарат PPSB (содержит факторы II – 600 МЕ, VII, IX и X – 500 МЕ, протеин С – 400 МЕ).

Характеристика препаратов плазмы представлена в табл. 6 [23, 24].

Плазму переливают для коррекции лабораторно доказанного дефицита факторов свертывания крови. Для реверсии варфарина (при активном кровотечении или перед экстренным хирургическим вмешательством, инвазивной процедурой) СЗП применяют при отсутствии КПК. Однако для коррекции факторов свертывания (МНО >1,6) при опасности развития циркуляторной перегрузки или продолжающемся массивном кровотечении применяют КПК [23, 24].

Купирование геморрагического синдрома (симптоматическая терапия): местно – компрессия тампоном/салфеткой, пропитанными аминокaproновой или транексамовой кислотой; этамзилат (дицинон) 0,25–0,5 г 3–4 раза в день внутрь или внутривенно; аскорутин (1–2 таблетки 3 раза в день)/аскорбиновая кислота; транексамовая/аминокaproновая кислота (внутри 15–25 мг/кг 3–4 раза в день; при гематурии, если вводить внутривенно, увеличивается риск развития острого повреждения почек); восполнение жидкости/ОЦК (растворы кристаллоидов); Фейба; НовоСэвен (Коагил) [3, 4, 15].

Для оценки гемостаза необходимо определять число тромбоцитов, тромбоцитное время (ТВ), АЧТВ, протромбиновое время (ПВ), фибриноген по Клаусу, антитромбин III, проводить тромбоэластографию [6].

Оценка эффективности лечения:

- остановка кровотечения или снижение темпа кровотечения;
- показатели периферической крови;

- коагулограмма (АЧТВ, протромбиновый индекс – ПИ, ПВ, МНО, тТВ, фибриноген). Через 1 ч после окончания трансфузии СЗП (трансфузия в среднем 2 ч) и через 12 или 24 ч после введения витамина К);
- тромбоэластограмма до и после КПК через 30–40 мин [6].

Рекомендации по контролю кровотечения (ESC, 2016) [8]:

- контроль АД у пациентов с гипертензией, получающих антикоагулянтную терапию, следует рассматривать в качестве меры по снижению риска кровотечений (уровень доказательности IIaB);
- в случае использования дабигатрана снижение дозы (110 мг 2 раза в день) может быть рассмотрено для пациентов старше 75 лет для снижения риска кровотечений (уровень доказательности IIbB);
- у пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) АВК или другой пероральный антикоагулянт следует считать предпочтительным перед дабигатраном 150 мг/сут, ривароксабаном 20 мг 1 раз в день или эдоксабаном 60 мг 1 раз в день (уровень доказательности IIaB);
- следует консультировать и лечить всех пациентов с фибрилляцией предсердий, злоупотребляющих алкоголем, которым планируется терапия пероральными антикоагулянтами (уровень доказательности IIaC);
- генетическое тестирование перед назначением АВК не рекомендуется (уровень доказательности IIIb – нет пользы B);
- возобновление приема пероральных антикоагулянтов после кровотечения следует рассматривать консилиумом для всех подходящих пациентов, принимая во внимание различные антикоагулянты и меры по профилактике инсульта, которые улучшат управление факторами риска инсульта и кровотечения (уровень доказательности IIaB);
- у всех пациентов с фибрилляцией предсердий с серьезными активными кровотечениями рекомендуется прервать терапию пероральными антикоагулянтами до остановки кровотечения (уровень доказательности IC).

Рекомендации ESC по минимизации кровотечений при ДАТТ [9]:

- лучевой доступ предпочтительнее бедренного (уровень доказательности IA);
- при ДАТТ суточная доза аспирина 75–100 мг (уровень доказательности IA);
- пациентам, получающим ДАТТ, назначать ИПП внутрь (рабепразол или пантопразол) (уровень доказательности IB);
- ДАТТ (клопидогрел + оральные антикоагулянты) как альтернатива тройной терапии у пациентов с высоким риском кровотечения (уровень доказательности IIaA);
- у пациентов с развившимся кровотечением на фоне ДАТТ следует пересмотреть тип, дозы и длительность терапии (уровень доказательности IC).

ЧТО бы Вы выбрали ДЛЯ СЕБЯ: и ЭФФЕКТИВНОСТЬ и БЕЗОПАСНОСТЬ?



Выбирая ЭЛИКВИС® – Вы выбираете как эффективность, так и безопасность

Для пациентов с НФП среди ингибиторов фактора Ха только ЭЛИКВИС® демонстрирует*:

- Превосходящую эффективность в профилактике инсульта и системной эмболии по сравнению с варфарином¹
- Превосходящую безопасность по риску большого кровотечения по сравнению с варфарином¹

ЭЛИКВИС®
апиксабан

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®
Торговое название: Эликвис®. **МНН:** Апиксабан. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **Показания к применению:** Профилактика венозной тромбозии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. Профилактика инсульта и системной тромбозии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавнее перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавнее перенесенное геморрагическое инсульт; установленное или подозреваемое варикозное

расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (Эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или стерильно апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозогалактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глаза), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимается внутрь независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедли-

тельно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Отпускается по рецепту врача. Срок годности:** 3 года. **Регистрационные удостоверения:** ЛП-002007, ЛП-001475. **Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции.**
Дата версии: 20.02.2018.

*В рандомизированном клиническом исследовании ARISTOTLE при оценке первичной конечной точки инсульт/СЭ Эликвис® подтвердил двукратную гипотезу превосходства (" superiority") по эффективности и превосходство по безопасности по риску большого кровотечения по сравнению с варфарином у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.
1. Ganger CB et al. N Engl J Med 2011; 365:981-992. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭЛИКВИС® от 20.02.2018



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.
www.pfizer.ru PP-ELI-RUS-0384 28.04.2018

При выборе антикоагулянта пациенту пожилого возраста рекомендуется принять во внимание класс безопасности (A – absolutely, B – beneficial, C – careful, D – don't) лекарственного средства по FORTA: аписабан (A), дабигатран (низкая/высокая доза – B), ривароксабан (B), эдоксабан (A, высокая доза – B), варфарин (B), аценокумарол (C), флюиндион (C), фенпрокумон (C) [25, 26].

Пациентам старше 75 (≥ 80) лет, массой тела меньше 65 (≤ 60) кг, с серьезной почечной недостаточностью (креатинин >133 мкмоль/л или $\geq 1,5$ мг/дл), печеночной недостаточностью (класс C по Чайлд-Пью) рассмотрите назначение АВК. При ЖКК вследствие плохого контроля МНО: переходите с АВК на аписабан 5/2,5 мг 2 раза

в сутки или дабигатран 110 мг 2 раза в сутки или эдоксабан 60/30 мг/сут [9]. ЖКК вследствие приема дабигатрана или ривароксабана (20/15 мг/сут): рекомендуется АВК (МНО 2,0–2,5), аписабан или снижение дозы [9, 27].

Таким образом, знание практикующими кардиологами наиболее часто встречаемых и опасных осложнений антитромботической терапии позволит своевременно скорректировать проводимую терапию и не допустить развитие данных состояний, а также повысить качество жизни пациентов, уменьшить сроки госпитализации и снизить стоимость лечения. Поскольку безопасное, в том числе совместное, назначение антикоагулянтов и антиагрегантов в ряде случаев скорее искусство, а не просто терапия.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайлова Зинаида Дмитриевна – доктор медицинских наук, доцент, консультант ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород

E-mail: zinaida.mihailowa@yandex.ru

Черепанова Валентина Васильевна – доктор медицинских наук, консультант ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 33», Нижний Новгород

E-mail: cherepanova.v@inbox.ru

Михайлова Юлия Васильевна – студентка VI курса ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

E-mail: julia2345@cloud.com

ЛИТЕРАТУРА

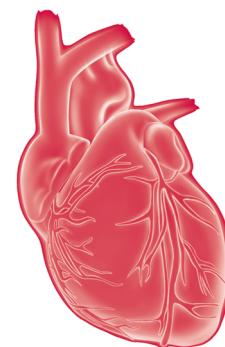
1. Руководство по кардиологии : учебное пособие : в 3 т. / под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 3. 512 с.
2. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37, N 3. P. 267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
3. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации // Рос. кардиол. журн. 2013. № 4 (102). Прил. 1. С. 1–40.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. 2015. Т. 9, № 4, вып. 2. С. 1–52.
5. Буланов А.Ю., Прасолов Н.В., Шулутко Е.М. Проблема гепаринорезистентности в клинической практике // Тольяттинский мед. консилиум. 2014. № 3-4. С. 21–24.
6. Буланов А.Ю., Гацולהва Д.С., Буланов Е.Л., Доброва Н.В. Тромбоэластографический контроль эффекта оральных коагулянтов – прямых ингибиторов // Тромбоз, гемостаз и реология. 2016. Т. 67, № S3. Тезисы 8-й Всероссийской конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии. С. 82–83.
7. Илюхин Е.А., Демехова М.Ю., Шонов О.А., Золотухин И.А. Индивидуальная оценка пользы и риска вторичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений антикоагулянтами // Флебология. 2014. Т. 8, № 4. С. 42–54.
8. Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. P. 2893–2962.
9. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart J. 2017. Vol. 26 Aug. Article ID ehx419. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.
10. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A. et al. Antithrombotic therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report // Chest. 2016. Vol. 149, N 2. P. 315–352.
11. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L., Gibson C.M. et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium // Circulation. 2011. Vol. 123. P. 2736–2747.
12. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении у взрослых // Гематология и трансфузиология. 2015. Т. 60, № 1. С. 44–56.
13. Ройтман Е.В. Know-how лабораторной диагностики состояния системы свертывания крови // Рос. журн. детской гематологии и онкологии. 2015. № 1. С. 27–35.
14. Буланов А.Ю., Городецкий В.М. Функциональный контроль гемостаза в гематологической клинике (С. 1001–1009) // Программное лечение заболеваний системы крови : сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. М. : Практика, 2012. 1056 с.

15. ГОСТ Р 56377-2015 Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбоземболических синдромов. М. : Стандартинформ, 2015. 46 с.
16. Синьков С.В., Заболотских И.Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. 2-е изд., перераб. и доп. М. : Практическая медицина, 2017. 336 с.
17. Буланов А.Ю., Прасолов Н.В. Средства фармацевтического гемостаза в современной клинической практике // Тольяттинский мед. консилиум. 2013. № 3-4. С. 25–29.
18. Галстян Г.М., Суханова Г.А. Введение в гемостаз, современные препараты крови и их влияние на коагуляцию // Мед. совет. 2013. № 5-6. С. 11–16.
19. Российские рекомендации. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза // Кардиоваскуляр. тер. и профилактика, 2009. № 8 (6). С. 163–188.
20. Дуткевич И.Г., Сухомлина Е.Н., Селиванов Е.А. Практическое руководство по клинической гемостазиологии (физиология системы гемостаза, геморрагические диатезы, тромбофилии). СПб. : Фолиант, 2014. 270 с.
21. Прасолов Н.В., Шулуток Е.М., Буланов А.Ю., Яцков К.В. и др. Экстренная терапия передозировки варфарина в условиях выездной консультативной бригады // Гематология и трансфузиология. 2014. Т. 59, № 1. С. 114.
22. Буланов А.Ю. Концентраты протромбинового комплекса как инструмент стратегии менеджмента крови пациента // Тромбоз, гемостаз и реология. 2017. № 4 (72). С. 20–24.
23. Рагимов А.А., Еременко А.А., Никифоров Ю.В. Трансфузиология в реанимации. М. : МИА, 2005. 784 с.
24. Жибурт Е.Б. Гемокомпонентная терапия. М. : Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, 2017. 62 с.
25. Kuhn-Thiel A.M., Wei C., Wehling M. FORTA authors/expert panel members. Consensus validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly // Drugs Aging. 2014. Vol. 31, N 2. P. 131–140.
26. Wehling M., Collins R., Gil V.M., Hanon O. et al. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people: Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016) // Drugs Aging. 2017. Vol. 34, N 7. P. 499–507.
27. Lanan-Gimeno A., Lanan A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment // Expert Opin. Drug Saf. 2017. Vol. 16, N 6. P. 673–685.

REFERENCES

1. Guide to Cardiology: a tutorial in 3 volumes. In: G.I. Storozhakova, A.A. Gorbachenkov (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2009; (3): 512 p. (in Russian)
2. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37 (3): 267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
3. Diagnosis and treatment of cardiovascular disease in pregnancy. Russian recommendations. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2013; 4 (102, Annex 1): 1–40. (in Russian)
4. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO). Flebologiya [Flebology]. 2015; 9 (4, issue 2): 1–52. (in Russian)
5. Bulanov A.Yu., Prasolov N.V., Shulutko E.M. The problem of heparin-resistance in clinical practice. Tol'yattinskiy meditsinskiy konsilium [Togliatti Medical Council]. 2014; (3-4): 21–4. (in Russian)
6. Bulanov A.Yu., Gatsolaeva DS, Bulanov E.L., Dobrova N.V. Thromboelastographic control of the effect of oral coagulants – direct inhibitors. Tromboz, gemostaz i reologiya [Thrombosis, Hemostasis and Rheology]. 2016; 67 (S3). Theses of the 8th All-Russian Conference on Clinical Haemostasiology and Hemorheology: 82–3. (in Russian)
7. Ilyukhin E.A., Demekhova M.Yu., Shonov O.A., Zolotukhin I.A. Individual assessment of the benefit and risk of secondary prevention of venous thromboembolic complications with anticoagulants. Flebologiya [Flebology]. 2014; 8 (4): 42–54. (in Russian)
8. Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37: 2893–962.
9. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2017; Vol. 26 Aug: ehx419. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.
10. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., et al. Antithrombotic therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016; 149 (2): 315–52.
11. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L., Gibson C.M., et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011; 123: 2736–47.
12. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia in adults. Gematologiya i transfuziologiya [Hematology and Transfusiology]. 2015; 60 (1): 44–56. (in Russian)
13. Roitman E.V. Know-how of laboratory diagnostics of the state of blood coagulation system. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii [Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology]. 2015; (1): 27–35. (in Russian)
14. Bulanov A.Yu., Gorodetsky V.M. Functional control of hemostasis in the hematology clinic (1001–1009). In: V.G. Savchenko (ed.). The collection of diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system «Programmed treatment of diseases of the blood system». Moscow: Praktika, 2012: 1056 p. (in Russian)
15. GOST R 56377-2015 Clinical recommendations (protocols of treatment). Prevention of thromboembolic syndromes. Moscow: Standardinform, 2015: 46 p. (in Russian)
16. Sinkov S.V., Zabolotskikh I.B. Diagnosis and correction of disorders of the hemostasis system. 2nd ed. revised and additional. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2017: 336 p. (in Russian)

17. Bulanov A.Yu., Prasolov N.V. Means of pharmaceutical hemostasis in modern clinical practice. *Tol'yattinskiy meditsinskiy konsilium [Togliatti Medical Council]*. 2013; (3-4): 25–9. (in Russian)
18. Galstyan G.M., Suhanova G.A. Introduction to hemostasis, modern blood products and their effect on coagulation. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2013; (5-6): 11–6. (in Russian)
19. Russian recommendations. Antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2009; 8 (6): 163–88. (in Russian)
20. Dutkevich I.G., Sukhomlina E.N., Selivanov E.A. Practical guidance on clinical haemostasiology (the physiology of the hemostatic system, hemorrhagic diathesis, thrombophilia). *Saint Petersburg: Foliant*, 2014: 270 p. (in Russian)
21. Prasolov N.V., Shulutko E.M., Bulanov A.Yu., Yatskov K.V., et al. Emergency therapy of warfarin overdose in conditions of visiting consultative brigade. *Gematologiya i transfuziologiya [Hematology and Transfusiology]*. 2014; 59 (1): 114. (in Russian)
22. Bulanov A.Yu. Concentrates of the prothrombin complex as an instrument of the patient's blood management strategy. *Tromboz, gemostaz i reologiya [Thrombosis, Hemostasis and Rheology]*. 2017; 4 (72): 20–4. (in Russian)
23. Ragimov A.A., Eremenko A.A., Nikiforov Yu.V. *Transfusiologiya v intensivnoy kure [Transfusiology in intensive care]*. Moscow: MIA, 2005: 784 p. (in Russian)
24. Zhiburt E.B. *Hemocomponent therapy*. Moscow: Natsional'niy mediko-khirurgicheskiy tsentr imeni N.I. Pirogova, 2017: 62 p. (in Russian)
25. Kuhn-Thiel A.M., Wei C., Wehling M. FORTA authors/expert panel members. Consensus validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging*. 2014; 31 (2): 131–40.
26. Wehling M., Collins R., Gil V.M., Hanon O., et al. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people: Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging*. 2017; 34 (7): 499–507.
27. Lanás-Gimeno A., Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16 (6): 673–85



Особенности гемодинамики и газообмена у пациентов с тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии

Богородский А.Ю.,
Рубан В.В.,
Кулигин А.В.

ГУЗ «Областная клиническая больница»,
Саратов
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России

Цель и задачи – изучить показатели газообмена и особенности центральной и внутрисердечной гемодинамики, определить взаимосвязи между ними и их роль в тромбоэмболии мелких ветвей легочных артерий для понимания механизмов развития данного осложнения и его профилактики.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование 64 пациентов, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии с диагнозом «тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии» как осложнение основного заболевания. Исследовали показатели газообмена в артериальной и венозной крови, показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики, а также взаимосвязь между ними с помощью корреляционного анализа.

Результаты. Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии не всегда проявлялась артериальной гипотензией и значительным увеличением минутного объема сердца. Выраженная артериальная гипоксемия усугублялась увеличением объема шунтируемой крови и проявлялась снижением насыщения гемоглобина кислородом, парциальным давлением кислорода и углекислого газа в артериальной и смешанной венозной крови при нормальном значении гематокрита и гемоглобина, увеличении альвеолярно-артериальной разницы парциального давления кислорода. За счет снижения содержания кислорода как в артериальной, так и в венозной крови, артериовенозная разница по кислороду может оставаться в пределах нормы. Развившаяся гипоксемия приводит к снижению транспорта кислорода. На исход основного заболевания в большей степени влияют насыщение гемоглобина кислородом в артериальной и венозной крови, гематокрит и CtO_2 в артериальной крови, уровень гемоглобина в артериальной крови, CtCO_2 , среднее артериальное давление и фракция выброса.

Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 2. С. 73–78.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-12009

Статья поступила в редакцию: 24.04.2018. Принята в печать: 25.05.2018.

Ключевые слова:

тромбоэмболия
мелких ветвей
легочной артерии,
газообмен,
гемодинамика

Features of hemodynamic and gas exchange in patients with thromboembolism of small pulmonary artery branches

Bogorodsky A.Yu., Ruban V.V., Kuligin A.V.

Saratov Regional Clinical Hospital, Saratov
V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

The aim and objectives – to study the gas exchange parameters and characteristics of central and intracardiac hemodynamics, to determine the relationship between them and their role in thromboembolism of small branches pulmonary arteries for understanding the mechanisms of this complication and its prevention.

Material and methods. A prospective study of 64 patients treated at the intensive care unit with a diagnosis of "minor thromboembolic pulmonary artery branches" as a complication of the underlying disease. We studied the gas exchange parameters in arterial and venous blood, indicators of central and intracardiac hemodynamics, and the relationship between them using correlation analysis.

Results. Thromboembolism of small branches pulmonary artery does not always manifest arterial hypotension and a significant increase in the cardiac minute output. Severe arterial hypoxemia, aggravated by an increase in the volume of blood shunted and exhibit a decrease of hemoglobin oxygen saturation, partial pressure of oxygen and carbon dioxide in the arterial and mixed venous blood, normal hematocrit values, an increase in the alveolar-arterial difference in oxygen partial pressure. By reducing the content of oxygen in arterial and venous blood arteriovenous oxygen difference can remain within limits. Evolved hypoxemia reduces oxygen transport. On the main outcome of the disease is affected more by: the oxygen saturation of hemoglobin in arterial and venous blood, arterial blood hematocrit, CtO_2 arterial blood hemoglobin levels in the arterial blood, CtCO_2 , mean arterial pressure and ejection fraction.

Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (2): 73–8.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-12009

Received: 24.04.2018. Accepted: 25.05.2018.

Keywords:

thromboembolism
of small pulmonary
artery branches,
gas exchange,
hemodynamic

Термин «тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии» означает окклюзию магистрального артериального бассейна легких тромбом, сформированным в венах большого круга кровообращения или в правых полостях сердца. Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии стоит на 3-м месте по частоте среди причин смерти после инфаркта миокарда и инсульта. Летальность без оказания медицинской помощи превышает 30%, при массивной окклюзии достигает $\geq 70\%$, тогда как при своевременно начатой терапии колеблется в диапазоне от 2 до 8% [1, 5, 9].

По данным литературы [2], большинство научных исследований тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии направлено на улучшение диагностики и разработку эффективных методов профилактики и лечения. В решении вопроса интенсивной терапии тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии достигнуты большие успехи, особенно в специализированных хирургических центрах, где показатель выживаемости среди больных тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии достигает 80%. Однако в ряде работ недостаточно данных о патогенезе тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии, определяющих полиморфность патофизиологических реакций органов внешнего дыхания и кровообращения, гемостаза, не совсем уточнена роль эндотелия сосудистой стенки легочных капилляров, а также корреляции с центральной гемодинамикой [8, 9].

Большинство авторов считают, что основным в патогенезе тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии является сосудистый фактор, а общие изменения газообмена обусловлены легочно-артериальной гипертензией и увеличением нагрузки на правый желудочек сердца. Этот факт является лишь базисом для последующих патофизиологических цепочек развития процесса. Их изучение и дифференцированная оценка – наиболее важная и сложная задача современной патофизиологии и пульмонологии [2, 3].

Локализация тромбоемболов в сосудах легочной артерии определяется их размерами. По данным литературы, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии наблюдается в 28% случаев, долевых и сегментарных – в 22%, ствола и главных ветвей легочной артерии – в 50%. В 25% всех случаев поражается только правое, а в 10% только левое легкое, одновременное поражение артерий обоих легких отмечается в 65%, нижние доли вовлекаются в процесс в 4 раза чаще, чем верхние, что связано как с особенностями кровоснабжения (лучше перфузируются, чем верхние доли), так и с коллекторными функциями, которые в нижних долях легких значительно выше, чем в верхней и средних.

Степень нарушений газообмена и центральной гемодинамики прямо пропорциональна распространенности окклюзии сосудистого бассейна легких. По данным ангиографии, легочная гипертензия возникает при закупорке на 25–30% просвета артериального русла, клинически значимой становится при 50%, а коллапс возникает при закрытии $>70\%$ артериального русла [2].

В доступной литературе не обнаружены данные, отражающие особенности газового состава артериальной

и венозной крови в легких и связь с центральной гемодинамикой, а также их возможная роль в летальных исходах при тромбоэмболии мелких ветвей легочных артерий. Изучение данных взаимосвязей позволит расширить знания по патогенезу этого критического состояния и на основании полученных данных разработать критерии прогноза и методы рациональной профилактики, интенсивной терапии тромбоэмболии мелких ветвей легочных артерий.

Цель исследования – изучить состояние газообмена, особенности центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии, определить взаимосвязи между ними для выявления механизмов развития тромбоэмболических осложнений, разработки мер профилактики, интенсивной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование 64 пациентов (29 мужчин и 35 женщин) в 1-е сутки (в течение первых 6–8 ч) после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии общего профиля лечебно-профилактического учреждения Саратова в различных возрастных группах (от 25 до 84 лет). Средний рост пациентов составлял 168 (164; 170) см, масса тела – 84,5 (75; 97,8) кг, ожирение наблюдалось у 43,8% обследуемых. В 89% случаев тромбоэмболические осложнения возникали при известных факторах риска (артериальная гипертензия, ожирение, атеросклероз, варикозная болезнь нижних конечностей). В структуре заболеваний тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии наибольший удельный вес имели больные с различной хирургической патологией (острый холецистит – 30% случаев, заболевания опорно-двигательного аппарата – 20% случаев, в связи с чем всем выполняли хирургические вмешательства (холецистэктомия, остеосинтез, имплантация тазобедренного сустава), а также терапевтическая группа больных (острый инфаркт миокарда – 35% больных, хроническая обструктивная болезнь легких – 10%). При постановке диагноза «тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии» интенсивную терапию проводили в соответствии с МКБ-10 (I74).

В исследование включали всех пациентов, которым клинически был выставлен диагноз «тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии» как осложнение основного заболевания. *Критерии исключения:* наличие сахарного диабета, онкологических и инфекционных заболеваний. Исследование газообмена и кислотно-основного состояния в артериальной и венозной крови проводили на газоанализаторе «ABL-625» (Radiometer, Дания). Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) изучали, используя аппарат «USCOM 1A», который предназначен для определения кардиоинтервальной гемодинамики. В большинстве случаев диагностика тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии была сложной в связи с многообразием симптомов и наличием других осложнений. При этом возможности использования специальных методов исследования (таких как ангиопульмонография и сцинтиграфия легких) были ограничены из-за тяжести состояния пациентов.

Диагноз «эмболия мелких ветвей легочной артерии» был поставлен по результату эхокардиографии, которую выполняли больным с неустойчивыми показателями кровообращения, и позволяла обнаружить признаки легочной гипертензии, перегрузку правого желудочка, исключить острый инфаркт миокарда и расслаивающуюся аневризму аорты. Во всех других случаях проводили компьютерную томографию органов грудной клетки.

Исследовали показатели газообмена: насыщение кислородом артериальной и венозной крови (SO_2), парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной и венозной крови (PaO_2 и PvO_2 , $PaCO_2$ и $PvCO_2$), объемную концентрацию кислорода в артериальной и венозной крови (CtO_2), альвеолярно-артериальную разницу парциального давления кислорода ($A-aDO_2$), артериовенозную разницу по кислороду ($A-vDO_2$), транспорт (DO_2) и потребление (VO_2) кислорода, уровень гемоглобина (Hb) и гематокрит (Ht), а также показатели гемодинамики: частоту сердечных сокращений (ЧСС), минутный объем крови (МОК), среднее артериальное давление (АДср), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), систолический индекс (СИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ). Дополнительно рассчитывали объемную концентрацию кислорода в капиллярах ($CtcO_2$) и внутрилегочный шунт (ВЛШ).

Полученные в исследовании данные обработаны с помощью методов системного статистического анализа с использованием программы Statistica 6.0. Анализ распределения показателей с помощью построения гистограмм и вычисления критерия Шапиро–Уилка (1965) показал целесообразность использования непараметрических методов статистической обработки данных. Рассчитывали медиану, нижний и верхний квартиль. Взаимосвязь между показателями газообмена и гемодинамическими параметрами определяли, используя корреляционный анализ Спирмена. Для выявления взаимосвязей анализируемых показателей с исходом заболевания вычисляли коэффициент корреляции Гамма, парное сравнение проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что обтурация приводящих сосудов микроциркуляторного русла легких эмболами приводила к изменению гемодинамики большого круга кровообращения. Так, увеличение ОПСС составляло 1634,95 дин/с/см² (9%), СДЛА 45 мм рт.ст. (50%), снижение СИ до 2,03 (38%) л/мин/м², УО до 33,7 (18%) мл, ФВ до 52 (42; 59)%, что увеличивало нагрузку на сердце, приводя к увеличению ЧСС до 106 (18%) в минуту, однако мало влияло на среднее АД 78,3 мм рт.ст. (15%), и МОК 3544,5 мл/м (14%). Указанные изменения центральной гемодинамики приводили к развитию легочной гипертензии, открытию бронхолегочных шунтов и увеличению ВЛШ, что способствует возникновению артериальной гипоксемии.

В результате тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии появляются неперфузируемые, но вентилируемые участки легочной ткани, что приводит к увеличению функциональной остаточной емкости (ФОЕ). В связи с этим можно предположить, что увеличение «мертвого пространства» способствует выбросу биологически активных веществ, которые приводят к локальной бронхообструкции в зоне поражения с последующим снижением выработки сурфактанта и развитию ателектаза легочной ткани.

Взаимосвязь центральной гемодинамики и гемодинамики малого круга кровообращения сопровождалась нарушением оксигенации и газообмена. Так, в артериальной крови отмечалось снижение большинства показателей: доля насыщения гемоглобина кислородом составила 86 (80; 92)%, CtO_2 – 17 (16; 19) мл/дл, PaO_2 – 62 (50; 71) мм рт.ст., $PaCO_2$ – 35 (32; 40) мм рт.ст. при нормальном значении гематокрита 42 (34; 44)% и гемоглобина 136 (120; 144) г/л и увеличении как ФОЕ, так и альвеолярно-артериальной разницы парциального давления кислорода до 54 (44; 59) мм рт.ст.

В венозной крови всех обследованных пациентов отмечалась схожая динамика показателей: доля насыщения гемоглобина кислородом составила 68,5 (64; 78)%, гематокрит – 42 (38; 48)%, альвеолярно-артериальный градиент $A-aDO_2$ – 67 (62; 74), CtO_2 – 12 (11; 15) мл/дл, PvO_2 – 33 (30; 37), $PvCO_2$ – 38 (32; 41,5), гемоглобин – 140 (120; 150) г/л.

$A-aDO_2$ зависит от объема венозного компонента при шунтировании, степени нарушения вентиляционно-перфузионных отношений и изменения напряжения кислорода в смешанной венозной крови, которое, в свою очередь, зависит от концентрации гемоглобина, сердечного выброса и потребления кислорода.

Таким образом, прослеживается прямая зависимость между величиной сердечного выброса и ВЛШ: сердечный выброс влияет на $A-aDO_2$ не только через напряжение кислорода в смешанной венозной крови, но и опосредованно, усиливая легочную вазоконстрикцию. В то же время высокий сердечный выброс может увеличить венозную примесь за счет повышения напряжения кислорода в смешанной венозной крови и связанного с ним угнетения гипоксической вазоконстрикции.

Концентрация гемоглобина и потребление кислорода опосредованно влияют на PvO_2 за счет воздействия на напряжение кислорода в смешанной венозной крови. Снижение потребления кислорода и высокая концентрация гемоглобина уменьшают альвеолярно-артериальный градиент по кислороду и увеличивают PaO_2 [4].

За счет снижения объемной концентрации кислорода, как в артериальной, так и в венозной крови артериовенозная разница концентрации кислорода ($A-vDO_2$) оставалась в пределах нормы и составляла 4 (2; 7) об%. Развившаяся гипоксемия приводила к снижению транспорта кислорода до 630,5 (537,4; 491,8) мл/мин, объемной концентрации кислорода в капиллярах до 18,2 (16,1; 19,3) об% и, как следствие, к снижению потребления кислорода тканями до 112 (55; 187) мл/мин и развитию гипоксии.

При проведении корреляционного анализа обнаружена отрицательная взаимосвязь средней степени между ОПСС и PaO_2 ($R=-0,26$, $p=0,039$), ОПСС и PvO_2 ($R=-0,30$,

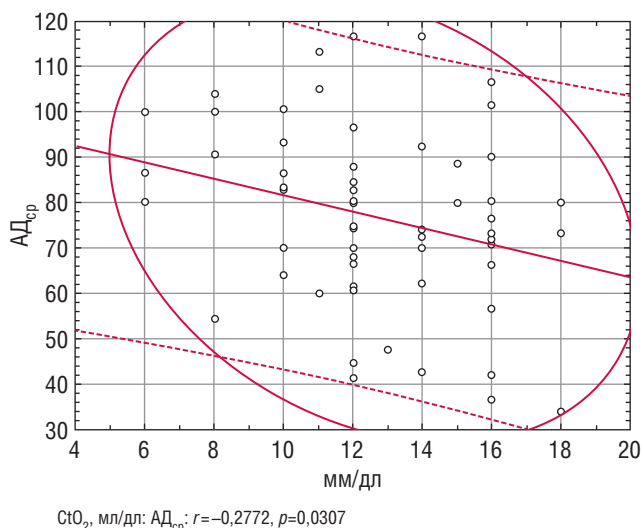


Рис. 1. Взаимосвязь среднего артериального давления и StO₂ венозной крови у пациентов с тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии

$p = 0,017$), ОПСС и StO₂ артериальной крови ($R = -0,27$, $p = 0,032$), а также между средним артериальным давлением и StO₂ венозной крови ($R = -0,28$, $p = 0,031$) (рис. 1). Установлена положительная корреляционная связь средней степени между ВЛШ и PCO₂ венозной крови ($R = 0,26$, $p = 0,036$), ВЛШ и уровнем гемоглобина в венозной крови ($R = 0,50$, $p = 0,00003$) (рис. 2), ВЛШ и гематокритом в артериальной крови ($R = 0,30$, $p = 0,017$), ВЛШ и уровнем гемоглобина в артериальной крови ($R = 0,71$, $p = 0,00000$).

Все пациенты по исходу заболевания были разделены на 2 группы: группу сравнения и группу наблюдения. В группу сравнения вошли пациенты с благоприятным исходом заболевания (30 человек), переведенные на 3–5-е сутки из отделения реанимации в профильное от-

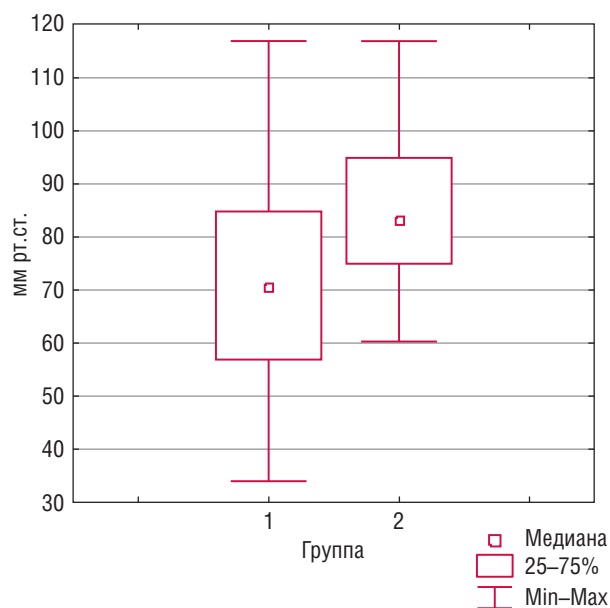


Рис. 3. Среднее артериальное давление у пациентов группы сравнения (2) и группы наблюдения (1)

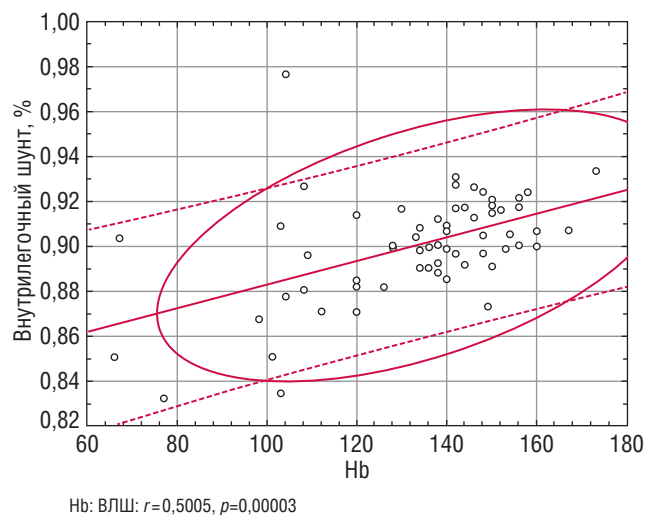


Рис. 2. Взаимосвязь внутрилегочного шунта (в процентах) и уровня гемоглобина в венозной крови у пациентов с тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии

деление. В группу наблюдения вошли пациенты, умершие на 5–7-е сутки в отделении реанимации от синдрома множественной органной дисфункции (34 человека). При проведении парного сравнительного анализа показателей гемодинамики (табл. 1) и газообмена (табл. 2) были установлены статистически значимые отличия только по 3 параметрам: среднее артериальное давление, которое в группе сравнения было на 19% выше ($p = 0,004$, критерий Манна–Уитни) (рис. 3), фракция выброса, которая в группе сравнения была на 29,8% выше ($p = 0,02$, критерий Манна–Уитни), и доля насыщения гемоглобина кислородом в венозной крови, которая в группе сравнения была на 9,7% ниже ($p = 0,015$, критерий Манна–Уитни) (рис. 4).

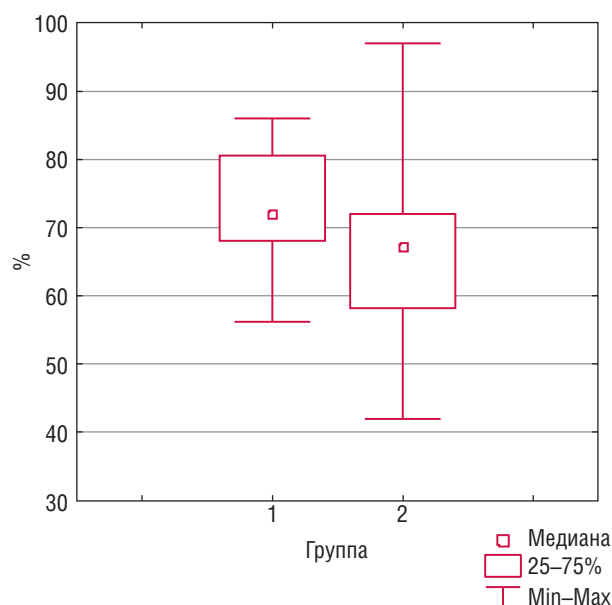


Рис. 4. Доля насыщения гемоглобина кислородом в венозной крови у пациентов группы сравнения (2) и группы наблюдения (1)

Таблица 1. Показатели гемодинамики у пациентов с тромбозом мелких ветвей легочной артерии

Показатель	Группа сравнения	Группа наблюдения	p
ЧСС, в минуту	94 (78; 120)	110 (96; 114)	0,19
АДср, мм рт.ст.	83,1 (74,8; 94,7)	70,4 (54,8; 84,6)	0,0042
МОК, мл/мин	3886,3 (3326,7; 5432,9)	3507,65 (3245,54; 4103,1)	0,21
СИ, л/мин/м ²	1,97 (1,57; 2,59)	2,03 (1,78; 2,11)	0,84
УО, мл	33,7 (26,5; 46,1)	33,5 (21,7; 47,3)	0,76
ФВ, %	54,5 (49,5; 65,5)	42 (39; 54)	0,02
ОПСС, дин/с/см ²	1693,8 (1243,6; 2106,4)	1670,7 (1215,9; 1886,0)	0,40
ВЛШ, %	90,4 (88,5; 91,4)	90,1 (89,1; 91,8)	0,45
Ss/Qt, %	97,4 (95; 98,2)	97,4 (96,3; 98,6)	0,50
СДЛА, мм рт.ст.	45 (37; 54)	53 (50; 60)	0,04

Примечание. Здесь и в табл. 2: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

При проведении корреляционного анализа установлено, что на исход заболевания в большей степени влияют следующие показатели центральной гемодинамики и газообмена: насыщение гемоглобина кислородом в венозной крови ($G=0,39$, $p=0,0027$), гематокрит в артериальной крови ($G=0,25$, $p=0,044$), CtO_2 артериальной крови ($G=0,26$, $p=0,046$), уровень гемоглобина артериальной крови ($G=0,25$, $p=0,043$), $CtcO_2$ ($G=0,26$, $p=0,036$), среднее артериальное давление ($G=0,42$, $p=0,0005$) и фракция выброса ($G=0,66$, $p=0,005$).

Таким образом, тромбоз мелких ветвей легочной артерии – это форма критического состояния, возникающая при несоответствии вентиляционно-перфузионных соотношений. Она зависит от степени распространения тромбоза сосудов микроциркуляторного русла, развития артериовенозного, и альвеолярно-артериального шунтов с преимущественным преобладанием газового шунта. Клиническая картина тромбоза мелких ветвей легочной артерии проявляется увеличением ОПСС и СДЛА, снижением СИ, УО, ФВ, повышая нагрузку на сердце и провоцируя развитие компенсаторной тахикардии, а также в некоторых случаях проявляется выраженной гипотензией и значительным увеличением МОС. Выраженная гипоксемия усугубляется увеличением объема газового шунта, ФОВ, что проявлялось снижением насыщения гемоглобина кислородом, объемной концентрацией кислорода, парциального давления кислорода и углекислого газа в артериальной и венозной крови при нормальном значении гематокрита и гемоглобина, увеличением

Таблица 2. Показатели газообмена у пациентов с тромбозом мелких ветвей легочной артерии

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Венозная кровь:			
SO_2 , %	67 (58; 72)	72 (69; 80,5)	0,015
Ht, %	42 (38; 45)	42 (34; 49)	0,60
(a-v) DO_2 , мм рт.ст.	66 (62; 72)	67 (62; 75)	0,51
CtO_2 , мл/дл	12 (10; 14)	12 (12; 16)	0,19
PvO_2 , мм рт.ст.	33 (30; 38)	32 (28; 36)	0,68
$PvCO_2$, мм рт.ст.	40 (33; 45)	36 (32; 41)	0,17
Hb, г/л	140 (120; 144)	140 (128; 152)	0,29
Артериальная кровь:			
SO_2 , %	85 (80; 92)	86 (80; 93)	0,76
Ht, %	40 (32; 42)	42 (37; 46)	0,11
A-a DO_2 , мм рт.ст.	52 (45; 57)	55 (40; 56)	0,25
CtO_2 , мл/дл	17 (16; 18)	18 (16; 19)	0,13
PaO_2 , мм рт.ст.	61 (50; 66)	62,5 (52; 80)	0,17
$PaCO_2$, мм рт.ст.	34 (32; 40)	35 (32; 39)	0,90
Hb, г/л	130 (120; 140)	137 (127; 146)	0,1
(a-v) DO_2 , мл/дл	4 (3; 8)	4 (2; 6)	0,46
$CtcO_2$, об%	17,4 (16,1; 18,8)	18,4 (17,0; 18,6)	0,08
DO_2 , мл/миг	630,5 (491; 895,2)	635,6 (559,7; 711,6)	0,77
VO_2 , мл/мин	112 (54; 152)	114 (70; 190)	0,88

альвеолярно-артериальной разницы парциального давления кислорода. Вследствие снижения объемной концентрации кислорода как в артериальной, так и в венозной крови артериовенозная разница по кислороду может оставаться в пределах нормы. Развившаяся гипоксемия приводит к снижению транспорта кислорода и объемной концентрации кислорода в капиллярах и, как следствие, к снижению потребления кислорода тканями с развитием гипоксии.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с тромбозом мелких ветвей легочной артерии развиваются артериовенозный и альвеолярно-артериальный шунты с преимущественным преобладанием газового шунта.
2. Недостаточность кровообращения у пациентов с тромбозом мелких ветвей легочной артерии проявляется увеличением ОПСС и СДЛА, снижением СИ, УО, ФВ.
3. Развившаяся гипоксемия приводит к снижению транспорта и объемной концентрации кислорода в капиллярах, потреблению кислорода тканями и развитию гипоксии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Богородский Андрей Юрьевич – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 ГУЗ «Областная клиническая больница», доцент кафедры симуляционной медицины и неотложной помощи ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России

E-mail: abogorod59@mail.ru

Рубан Виталий Владимирович – врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 2, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ГУЗ «Областная клиническая больница», ассистент кафедры симуляционной медицины и неотложной помощи ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

E-mail: vitalik_ruban@mail.ru

Кулигин Александр Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 3 ГУЗ «Областная клиническая больница», профессор кафедры симуляционной медицины и неотложной помощи ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

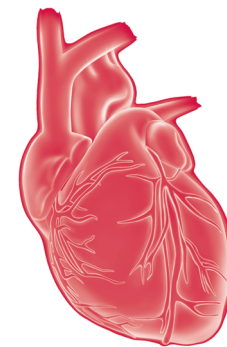
E-mail: avkuligin@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев А.М., Мороз В.В., Мещеряков Г.Н., Лысенко Д.В. Патогенез и морфология острого повреждения легких // Общ. реаниматология. 2005. 1 (5). С. 5–12.
2. Золотницкая В.П. Микроциркуляторные расстройства в малом круге кровообращения при различных формах тромбоэмболии легочной артерии : автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 1996. 18 с.
3. Малхасян И.Э. Тромбоэмболия легочной артерии у травматологических больных // Науч.-практ. мед. журн. «Медицинский вестник Эребуни». 2006. 3 (27). С. 20–25.
4. Морган-мл. Дж.Э., Мэвид С.М., Марри М.Дж. Клиническая анестезиология. 4-е изд., испр. : пер. с англ. М. : БИНОМ, 2014. С. 615–617.
5. Нефедов В.П., Цибулькин Н.А. Легочная гипертензия и патология легочной артерии // Казан. мед. журн. 2004. № 4. С. 249–251.
6. Патогенез гипоксемии. Шунт крови. URL: <http://www.pediatr-site.ru/180-patogenez-gipoksemii-shunt-krovi.html>.
7. Тромбоэмболии легочной артерии. URL: <http://ref.by/refs/50/11436/1.html>.
8. Шилов А.М., Мельник М.В., Санодзе И.Д., Сиротина И.Л. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии: патофизиология, клиника, диагностика, лечение // РМЖ (Пульмонология, фтизиатрия). 2003. № 9. С. 530–535. URL: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=12935>.
9. Venezes S.L., Bozza P.T., Faria-Neto H.C. et al. Pulmonary and extra pulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses // J. Appl. Physiol. 2005. Vol. 13, N 1. P. 31–37.

REFERENCES

1. Golubev A.M., Moroz V.V., Meshcheryakov G.N., Lysenko D.V. The pathogenesis and morphology of acute lung injury. *Obshchaya reanimatologiya* [General Resuscitation]. 2005; 1 (5): 5–12. (in Russian)
2. Zolotnitskaya V.P. Microcirculatory disorders in a small circulatory system with various forms of pulmonary embolism: Diss. Saint Petersburg, 1996 (in Russian).
3. Malkhasyan Na I.E. Pulmonary embolism in trauma patients. *Nauchno-prakticheskiy meditsinskiy zhurnal «Meditsinskiy vestnik Erebuni»* [Medical Bulletin of Erebuni]. 2006; 3 (27): 20–5. (in Russian)
4. Morgan Jr J.E., Megid S.M., Marri M.J. (eds). *Clinical anesthesiology*. 4th ed. Moscow: 2014, BINOM: 615–7. (in Russian)
5. Nefedov V.P., Tsibul'kin N.A. Pulmonary hypertension and pulmonary artery pathology. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2004; (4): 249–51. (in Russian)
6. Pathogenesis of hypoxemia. The blood shunt. URL: <http://www.pediatr-site.ru/180-patogenez-gipoksemii-shunt-krovi.html> (date of access December 5, 2016). (in Russian)
7. Pulmonary embolism. URL: <http://ref.by/refs/50/11436/1.html> (date of access May 19, 2014). (in Russian)
8. Shilov A.M., Mel'nik M.V., Sanodze I.D., Sirotnina I.L. Thromboembolism of pulmonary artery branches: pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2003; (9): 530–5. URL: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=12935> (date of access February 22, 2015). (in Russian)
9. Venezes S.L., Bozza P.T., Faria-Neto H.C., et al. Pulmonary and extra pulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses. *J. Appl Physiol*. 2005; 13 (1): 31–7.



Изменения миокарда и проводящей системы сердца при остром отравлении аматоксином (бледной поганкой)

Цоколов А.В.¹,
Ильин И.Б.¹,
Ткачев Е.В.¹,
Настаева М.В.¹,
Зиновьев С.В.²,
Юмаев Р.Х.²

¹ ФГБУ «1409 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России, Калининград
² Судебно-медицинская лаборатория филиала № 1 ФГБУ «111 Главный государственный центр судебно-медицинских и криминалистических экспертиз» Минобороны России, Калининград

Острое отравление аматоксином, диагностированное у 19-летнего молодого человека через 3 сут после употребления в пищу бледной поганки, привело к его гибели на 9-е сутки. На 6-е сутки была диагностирована острая почечная и печеночная недостаточность с развитием АВ-блокады I степени ($PQ - 400$ мс). На 8-е сутки была выявлена лабораторно-инструментальная картина повреждения миокарда. ЭКГ-зарисовка характеризовалась острым трансмуральным повреждением миокарда на фоне повышения уровня тропонинов-Т/И и массивного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и ЭКГ-изменениями по типу повреждения. При аутопсии коронарные артерии оказались абсолютно интактными. Гистологическое исследование миокарда выявило отечность стромы, очаговое исчезновение поперечной исчерченности с фрагментацией кардиомиоцитов, истончение миоцитов, выраженную тотальную белковую дистрофию, кариопикноз, кариолизис, глыбчатый распад саркоплазмы.

Необратимые в случае отравления аматоксином, но имеющие возможность обратного развития при острой ишемии или остром коронарном синдроме ЭКГ-изменения и в том и в другом случае обусловлены повреждением клеточных структур кардиомиоцитов, но глубина повреждения при этом кардинально различается. ЭКГ-картина в таких ситуациях абсолютно неспецифична и не имеет строгих различий при ишемических и токсических повреждениях миокарда. Об этом следует помнить в эру активного использования все новых и новых химических веществ и препаратов.

Ключевые слова:

аматоксин, повреждение миокарда, АВ-блокада, кариопикноз, кариолизис кардиомиоцитов, токсическое повреждение, электрокардиограмма, бледная поганка

Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 2. С. 79–86.

doi: 10.24411/2309-1908-2018-12010

Статья поступила в редакцию: 12.04.2018. Принята в печать: 25.05.2018.

Changes in the myocardium and the conduction system of the heart in acute amatoxin poisoning (*Amanita phalloides*)

*Tsokolov A. V.¹, Il'in I. B.¹, Tkachiov E. V.¹,
Nastayeva M. V.¹, Zinov'ev S. V.², Yumayev R. Kh.²*

¹ # 1409 Naval Clinical Hospital, Ministry of defense of Russia, Kaliningrad

² Forensic Medical Laboratory of the Branch № 1, # 111 Main State Center of Forensic and Criminalistic Examinations, Ministry of defense of Russia, Kaliningrad

The acute toxicity with amatoxin was diagnosed in a 19-year-old man 3 days after eating *Amanita phalloides*. It led to his death on the 9th day. After 6 days acute renal and hepatic insufficiency was diagnosed with the development of AV-block 1 degree ($PQ - 400$ ms). On the 8th day, a laboratory-instrumental picture of the myocardial damage was identified. ECG was characterised by the acute transmural damage of the myocardium against the background of elevated levels of troponin-T/I, massive disseminated intravascular coagulation and ECG changes by the type of damage. At autopsy, the coronary arteries were intact. The histological examination of the myocardium revealed the stroma edema, focal disappearance of transverse striation with fragmentation of cardiomyocytes, thinning of myocytes, pronounced total protein dystrophy, karyopyknosis, karyolysis and lumpy decomposition of sarcoplasm.

ECG-changes were irreversible in case of amatoxin poisoning, but had possibility of reverse development in case of acute ischemia/acute coronary syndrome. In both cases they were caused by damage of cardiomyocytes cellular structures, but the depth of damage was radically different. The ECG picture in such situations is absolutely non-specific, and it does not have any strict differences in the ischemic and toxic damage to the myocardium. It should be kept in mind in the era of extensive use of ever newer chemical agents and drugs.

Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (2): 79–86.

doi: 10.24411/2309-1908-2018-12010

Received: 12.04.2018. Accepted: 25.05.2018.

Keywords:

amatoxin, myocardial injury, AV-block, karyopyknosis, karyolysis of cardiomyocytes, toxic injury, electrocardiogram, *Amanita phalloides*

Психотропные и наркотические свойства отдельных видов грибов известны человечеству тысячи лет. И грибы, содержащие аматоксин, – не исключение. Аматоксины представляют собой группу токсинов, содержащихся во многих видах грибов, относящихся к роду *Amanita*, в том числе в бледной поганке. Это циклические пептиды, состоящие из 8 аминокислотных остатков. Наиболее ядовитым из аматоксинов является α -аманитин; в варианте «аманитин» последний нередко употребляется как синоним аматоксинов. Ошибочное или, редко, преднамеренное употребление в пищу бледной поганки (*A. phalloides*), грибов семейства Шампиньоновых (*Lepiota helveola*), а также грибов, внешне схожих с опенком зимним (*Galerina marginata*), содержащих аматоксин, чревато серьезными осложнениями [1], и даже в тех случаях, когда пациенты выживают, в не столь отдаленной перспективе многие из них нуждаются в трансплантации печени [2–4]. Причина этого заключается в механизме действия аманитина: ингибция РНК-полимеразы-II и транскрипции ДНК, с полным блоком синтеза белка и последующей гибелью клеток [5]. Летом и осенью отравления ядовитыми и условно-съедобными грибами достаточно часты [6]. При этом случаи отравления аманитином, описываемые в литературе, до настоящего времени остаются единичными, не отражая в полной мере всей пестроты гистологических изменений, наблюдаемых при таких отравлениях. Чаще подобные публикации ограничиваются описанием

поражения печени, почек или кишечника на примере лабораторных животных [7, 8], не затрагивая ни миокард, ни центральную нервную систему (ЦНС).

ПОЛУЧЕННЫЕ ДАННЫЕ

Недавний клинический случай отравления бледной поганкой вследствие употребления ее в пищу в смертельной дозе, сопровождавшийся в финальной стадии отравления быстрым развитием ЭКГ-картины трансмурального повреждения миокарда левого желудочка (ЛЖ), вынудил нас попытаться соотнести реальную клиническую картину с немногочисленными литературными данными по этой проблематике. Анализ российских и западных источников не позволил найти ни одного сообщения, в котором бы были подробно описаны изменения миокарда и нарушения в проводящей системе сердца либо ЦНС лиц, отравившихся аматоксином (α -аманитин), относящегося к одному из самых токсичных ядов на планете.

В нашем случае острое отравление аматоксином было диагностировано у *пациента М.*, 19 лет, через 3 сут после ошибочного употребления в пищу бледной поганки. Первичная симптоматика включала легкую эйфорию. На 8-е сутки была диагностирована лабораторно-инструментальная картина повреждения миокарда с острой сердечно-сосудистой недостаточностью и смер-

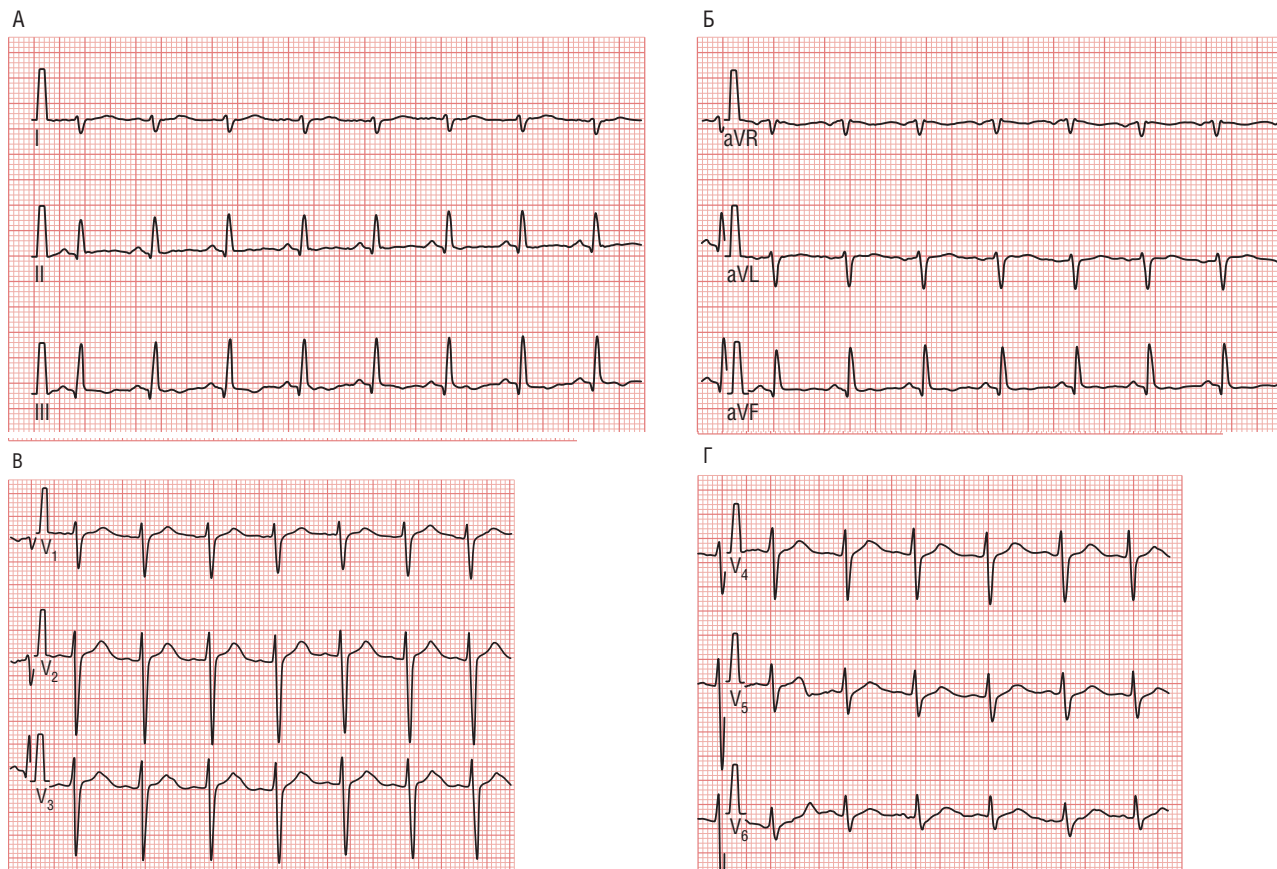


Рис. 1. Первичная электрокардиограмма пациента М. при поступлении: А – в I, II, III стандартных отведениях; Б – в aVR, aVL, aVF усиленных отведениях от конечностей; В – в V₁, V₂, V₃ грудных отведениях; Г – в V₄, V₅, V₆ грудных отведениях

тью пациента на 9-е сутки. За это время клиническая картина менялась от острой сосудистой к дыхательной недостаточности, неврологическим нарушениям, острой почечной и печеночной недостаточности, с развитием АВ-блокады I степени на фоне невыраженной тахикардии (рис. 1, 2), с нарушением процессов реполяризации в области нижней стенки миокарда ЛЖ (отведения II, III, aVF) и нарушением внутрижелудочковой проводимости. В дальнейшем пациент впал в кому с развитием ЭКГ-картины острого трансмурального повреждения миокарда (рис. 3а-б) на фоне повышения уровня тропонинов-Т/И и массивированного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Гибель больного была констатирована через 6 ч с момента регистрации указанных максимально выраженных ЭКГ-изменений. При трансторакальном эхокардиографическом исследовании (рис. 3в), выполненном за 3 ч до смерти пациента, кинетика межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ не нарушены. Фракция выброса ЛЖ оставалась сохранной (68%).

На 6–7-е сутки с момента отравления аматоксином были зафиксированы лабораторные признаки дефицита кислорода в тканях (pO_2 – 33 мм рт.ст. при норме 38–40 мм рт.ст.) – так называемая тканевая гипоксия, со снижением sO_2 до 59%, при низких значениях TCO_2 (18 ммоль/л) и pCO_2 (31,9 мм рт.ст.). Уровень сывороточного калия (K^+) за все время наблюдения оставался в пределах нормы (3,8–3,7 ммоль/л).

Первичная электрокардиограмма (ЭКГ). 6 сут с момента перорального отравления. ЧСС – 103 в минуту. PQ – 130 мс. QRS – 110 мс. QT – 360–380 мс (норма – 270–320 мс), QTc – 495 мс.

Лабораторные данные: АСТ – 8380 Ед/л, АЛТ – 7650 Ед/л, билирубин общий – 169,6 ммоль/л, креатинин – 293,8 мкмоль/л, амилаза – 108 Ед/л, K^+ в сыворотке крови – 3,8 ммоль/л; кислотно-основной состав венозной крови: pH 7,33, pCO_2 – 31,9 мм рт.ст. (норма – 46–58 мм рт.ст.), pO_2 – 33 мм рт.ст. (норма – 38–40 мм рт.ст.), sO_2 59% (норма – 70–79%), TCO_2 – 18 ммоль/л (норма – 23–53 ммоль/л).

Повторная ЭКГ. С момента отравления прошло 8 сут. ЧСС – 116 в минуту. PQ – 320 мс. QRS – 160 мс. QT – 360 мс (норма – 250–300 мс), QTc – 499 мс.

Лабораторные данные: АСТ – 4450 Ед/л, АЛТ – 4750 Ед/л, билирубин общий – 148 ммоль/л, креатинин – 241,7 мкмоль/л, амилаза – 758 Ед/л (норма – 10–124 Ед/л), K^+ сыворотки крови – 3,7 ммоль/л (норма – 3,4–5,3 ммоль/л).

Следующая ЭКГ. 8 сут + 6 ч с момента отравления. ЧСС – 100–105 в минуту. PQ – 400 мс. QRS – 160–180 мс. QT – 320 мс (норма – 270–320 мс). QTc – 428 мс (рис. 3а, б). Трансторакальная эхокардиограмма, выполненная за 3 ч до смерти пациента (рис. 3в). Парастернальная позиция, длинная ось. Измерение в базальной части ЛЖ в М-режиме. Сепия. Кинетика МЖП и задней стенки ЛЖ сохранена. Конечнo-диастолический размер ЛЖ – 43 мм, конечнo-систолический размер ЛЖ – 26 мм. Фракция вы-

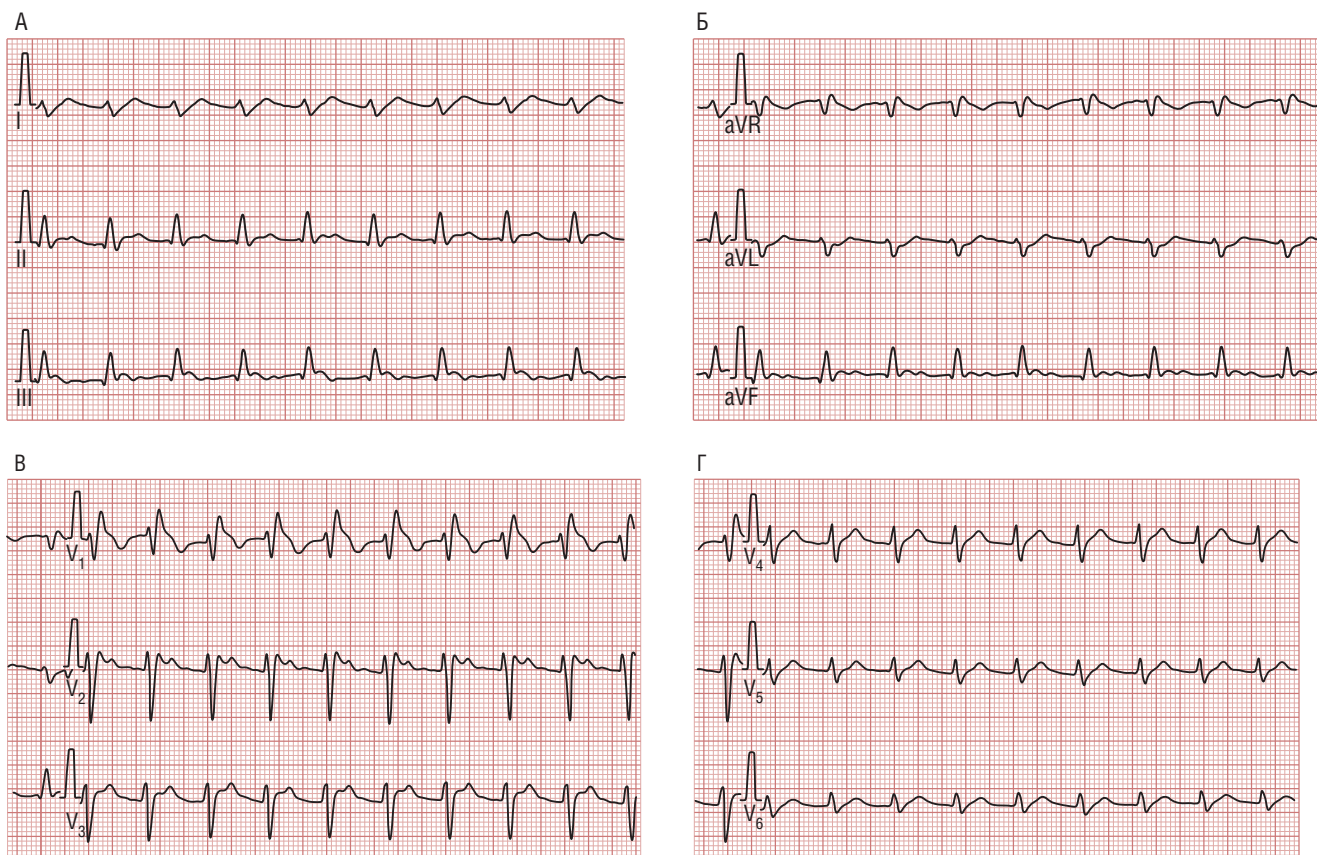


Рис. 2. Электрокардиограмма пациента М.: А – в I, II, III стандартных отведениях; Б – в aVR, aVL, aVF усиленных отведениях от конечностей; В – в V_1 , V_2 , V_3 грудных отведениях; Г – в V_4 , V_5 , V_6 грудных отведениях

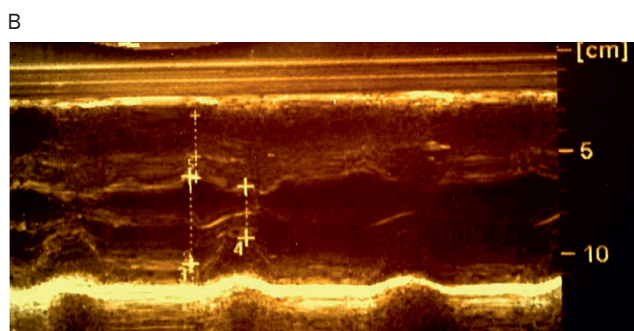
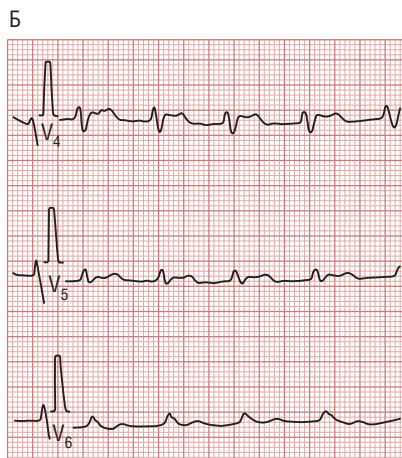
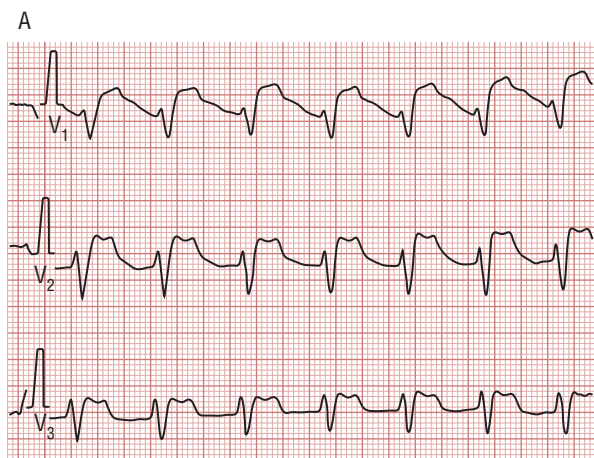


Рис. 3. Результаты пациента М. через 8 сут + 6 ч с момента отравления: А – электрокардиограмма в V₁, V₂, V₃ грудных отведениях; Б – электрокардиограмма в V₄, V₅, V₆ грудных отведениях; В – трансторакальная эхокардиограмма, М-режим

броса ЛЖ по L. Teicholtz – 68%. Систолическое утолщение оцениваемых участков миокарда в норме.

Гистологическое строение нормального миокарда (рис. 4) и миокарда *пациента М.* (рис. 5) после отравления аматоксином.

Гистологическое исследование: проводка в аппарате АТ-6; срезы парафиновые; окраска гематоксилин-эозином. Цифровой микроскоп AXIO Imager A1.

Сердце – строма отечна, вены, артерии, сосуды микроциркуляции полнокровны, диapedезные и очаговые геморрагии между пучками мышечных волокон, стенка сосудов отечна, мышечные волокна неравномерно воспринимают окраску, отек цитоплазмы миоцитов, очаго-

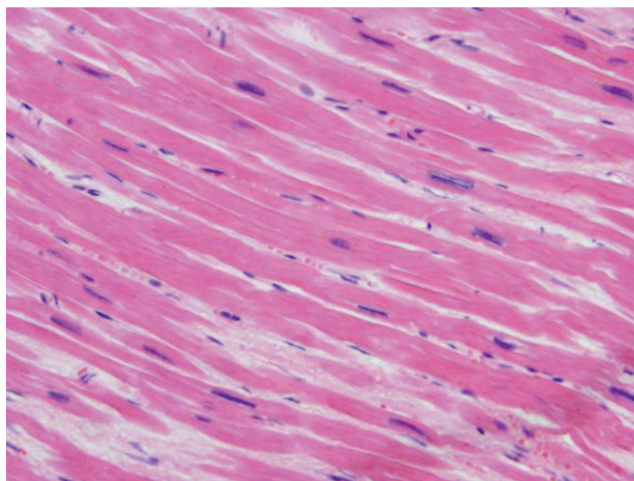


Рис. 4. Гистологическое строение неизмененного миокарда

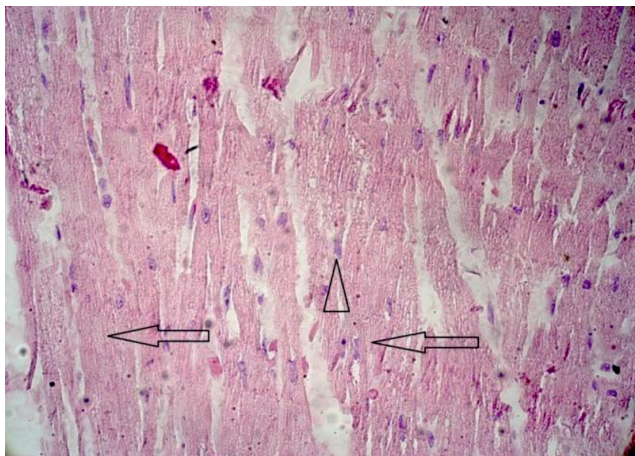
вое исчезновение поперечной исчерченности, участки фрагментации кардиомиоцитов (диссоциация мышечных волокон с появлением в образовавшихся щелях фрагментов цитоплазмы; базальная мембрана надорвана). Расстройство микрогемодинамики в миокарде. Истончение миоцитов, выраженная белковая дистрофия кардиомиоцитов, кариопикноз, кариолизис, отек перемизии, глыбчатый распад саркоплазмы.

Микропрепарат головного мозга *пациента М.* (рис. 6). Отравление аматоксином. Отек мягкой мозговой оболочки, ее сосуды полнокровны. Паралитическое расширение сосудов мягкой мозговой оболочки. Нервные клетки крупные, набухшие с бледно-окрашенными ядрами, набухание клеток глии. Гиалиновые внутрисосудистые цилиндры. Губчатое строение ткани мозга. Дистрофия, апоптоз, некроз клеток. Диффузные некрозы. Отдельные нейроны лишены отростков. Слабая активация клеток микроглии. Тигролиз. Кариопикноз. Кариолизис. Периваскулярный и перичеллюлярный отек.

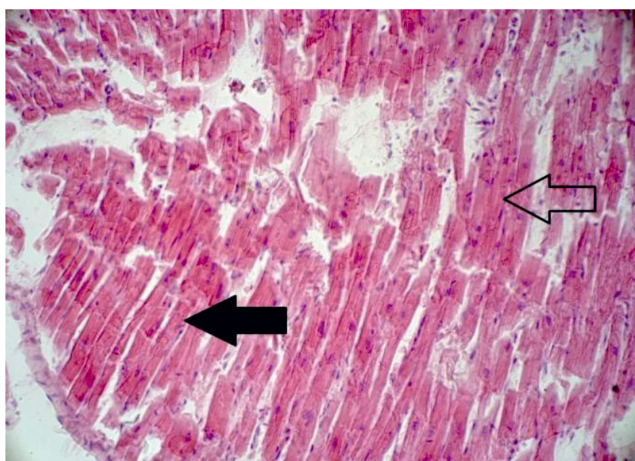
Данный пример показался нам интересным в связи с быстрым развитием типичной ЭКГ-картины повреждения миокарда и предшествовавшей этому прогрессирующей АВ-блокадой I степени (PQ – до 400 мс) (рис. 3а–б). Как и ожидалось, на аутопсии коронарные артерии оказались абсолютно интактными, при отсутствии изменений в виде повреждения/инфаркта миокарда при внешнем осмотре. Данный случай – пример внутриклеточной гибели тканей, в частности кардиомиоцитов, обусловленных ингибированием РНК-полимеразы [9], с накоплением в течение 9 сут внутриклеточных ошибок (в митохондриях, рибосомах) и полным прекращением обновления всех (!) белковых клеточных структур.

Известно, что различные матричные РНК (мРНК) имеют разную продолжительность жизни, так называемую различную временную стабильность. В клетках бактерий молекула мРНК может существовать от не-

А



Б



Б



Рис. 5. Гистологическое исследование миокарда, 9-е сутки с момента отравления аматоксином: А – очаговое исчезновение поперечной исчерченности (светлые стрелки) глыбчатый распад саркоплазмы (светлый треугольник), увеличение $\times 40$; Б – истончение миоцитов (светлые стрелки), выраженная белковая дистрофия кардиомиоцитов, кариопикноз, кариолизис, отек перемизии (светлые треугольники), увеличение $\times 20$; В – очаговое исчезновение поперечной исчерченности (светлая стрелка), базальная мембрана надорвана (темная стрелка), увеличение $\times 40$

скольких секунд до часа, а в клетках млекопитающих – от нескольких минут до нескольких дней. Чем больше стабильность мРНК, тем больше белка может быть синтезировано с данной молекулы. В нормальных условиях ограниченное время жизни мРНК клетки позволяет быстро изменять синтез белка в ответ на изменяющиеся потребности клетки. В случае отравления аматоксином подобного обновления не происходит вовсе, а ограниченное время жизни отдельных мРНК оказывается в этой ситуации скорее недостатком. Этим и обусловлена разница по времени, измеряемая в нашем случае днями, с поражением функций различных органов и систем: желудочно-кишечный тракт – 2 сут, ЦНС – 1–9 сут, почки – 2–3 сут, печень – 1–9 сут, сердце (миокард) – 8–9 сут, проводящая система сердца – 5–9 сут [10].

ОБСУЖДЕНИЕ

В случаях острых отравлений врач-клиницист сталкивается с серьезными трудностями при проведении дифференциальной диагностики состояния таких пациентов. Несоответствие клинической картины и лабораторно-инструментальных данных объясняется разнообразными эффектами грибных токсинов, манифестирующими или в варианте гибели клеток [11], или в варианте преходящей временной дисфункции органа [12, 13] и, вероятно,

зависит в том числе от дозы токсина [12]. Ряд авторов предполагают, что дисфункция миокарда может быть связана с прямым токсическим воздействием аматоксина [3, 10, 12, 14] на кардиомиоциты, помимо описываемого и упоминаемого ранее основного механизма внутриклеточной блокады РНК-полимеразы-II.

В случае зафиксированной нами динамики ЭКГ (рис. 1В) интересно проследить процесс отсроченного вовлечения сердца в подобный патологический процесс, уточнив гистопатологические паттерны (хотя бы на конечном этапе токсического поражения). В подобных ситуациях не следует забывать о том, что врачи могут наблюдать гиперволемические симптомы кардиомиопатии, конкурирующие с клинической картиной острой почечной недостаточности, не подозревая о возможном токсическом поражении сердца вследствие отравления ядовитыми грибами.

Прогрессирующая АВ-блокада, зафиксированная на ЭКГ (рис. 3А–В), может рассматриваться как следствие общего токсического эффекта аматоксина, а также интоксикации на фоне поражения печени и почек наряду с прямым токсическим действием аматоксина на миокард и непосредственно на ЦНС, о чем красноречиво свидетельствуют материалы гистологического исследования миокарда и головного мозга.

Считается, что в большинстве случаев АВ-блокада I степени обусловлена органической патологией сердца [15]. Не последнее место среди возможных причин такой блокады занимают миокардиты различной этиологии. Поскольку в 85–90% случаев задержка в проведении импульсов локализуется в АВ-узле, можно однозначно говорить о том, что АВ-блокада I степени (рис. 2) – это

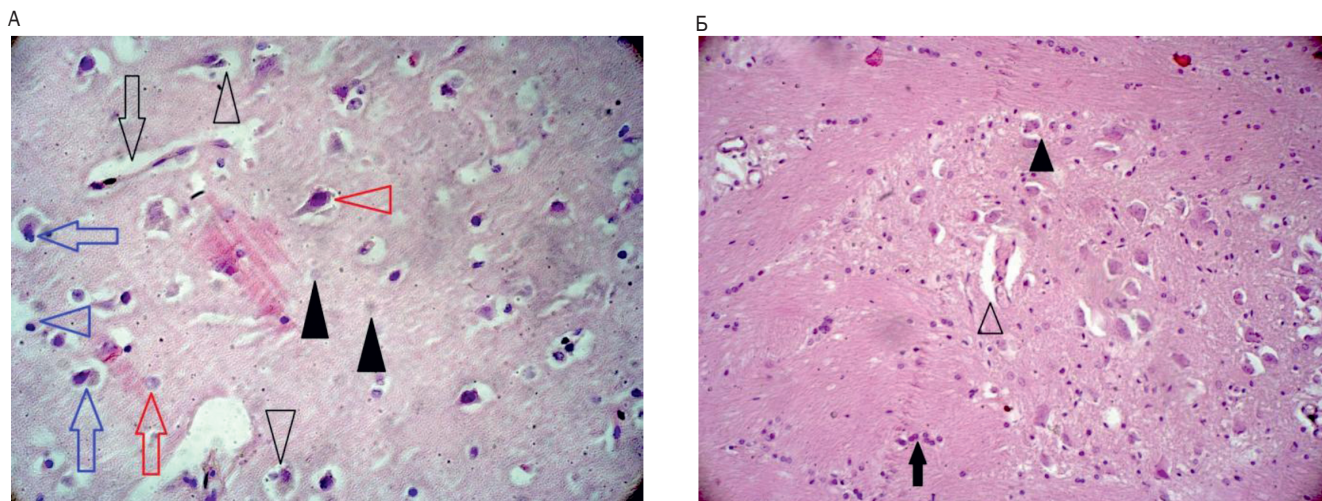


Рис. 6. Гистологическое исследование ткани головного мозга пациента М., увеличение $\times 40$ (пояснения см. в тексте): А – дистрофия, апоптоз (светлые треугольники), периваскулярный отек (светлая стрелка), некроз клеток (темные треугольники), тигролиз (синие стрелки), кариопикноз, кариолизис (красная стрелка), перичеселлюлярный отек (красный треугольник); Б – слабая активация клеток микроглии (темная стрелка), периваскулярный отек (светлые стрелки), перичеселлюлярный отек (темный треугольник)

следствие первичного поражения проводящей нервной системы сердца. Иначе говоря, при отравлении атаксиком первично страдает нервная система. Это и АВ-узел, и пучок Гиса, и разветвления системы пучка Гиса–волокна Пуркинье. На рис. 2, 3 (А–Б) отчетливо прослеживается нарастание степени выраженности и внутрижелудочковой блокады (блокада правой ножки пучка Гиса) – так называемый дистальный тип блокады.

На рис. 3а показано дальнейшее накопление внутриклеточных ошибок, приводящих к апоптозу и внутриклеточной гибели кардиомиоцитов с ЭКГ-признаками повреждения миокарда ЛЖ (МЖП, передняя стенка). И хотя в представленном случае причина выявленных ЭКГ-изменений – не коронарная патология, непосредственно не связанная с классической ишемией/повреждением, в ее основе лежат дистрофия мышечных волокон, нарушение структуры клеточных мембран и функции митохондрий, метаболические изменения, в том числе вследствие нарушения работы ионных каналов, ацидоз, реализованные полностью посредством блокады РНК-полимеразы-II, но в конечном итоге имеющие такие же, если не худшие, последствия для всего организма в целом и миокарда в частности [16, 17]. ЭКГ-картина (рис. 3А) в V_1 – V_3 грудных отведениях – пример подобного тотального повреждения тканей. Удлинение интервала QT – еще одно подтверждение.

Основными факторами, оказывающими влияние на длительность интервала QT , в настоящее время считаются: 1) частота сердечных сокращений (ЧСС); 2) состояние автономной нервной системы; 3) действие симпатомиметиков (адреналин, норадреналин); 4) нарушение электрофизиологических свойств миокарда, в частности нарушение работы ионных каналов (особенно Ca^{2+}). Удлинение интервала QT в этих случаях отражает неоднородность процессов реполяризации миокарда желудочков. В нашем случае удлинение интервала QT – скорее следствие комплексного поражения всех вышеперечисленных элементов.

В этой связи возникает резонный вопрос: а можно ли отличить по ЭКГ повреждение миокарда вследствие коронарной патологии и вызванное блокадой РНК-полимеразы? По ЭКГ – однозначно нет. Анамнез тоже не поможет в тех случаях, когда пациент попадает в больницу в бессознательном состоянии. Одна надежда на гистологию, но и она, как это представлено выше (рис. 4–6), оказывается абсолютно неспецифичной.

С клинической точки зрения данные лабораторно-инструментального исследования также могут затруднить дифференциальную диагностику, если анамнез заболевания выяснить не возможно. Следует признать, что дифференциальная диагностика в этих случаях, скорее всего, не приведет к диагнозу «отравление атаксиком», а итоговое заключение в лучшем случае будет звучать следующим образом: «Токсическое поражение сердца, почек, печени, ЦНС, дистрофические изменения на фоне нарушенной микроциркуляции».

Отравление атаксиком должно рассматриваться как одна из возможных причин смерти пациентов с острой печеночной недостаточностью или обширным острым гепатоцеллюлярным некрозом [13]. Выявить аманитин в подобных случаях можно с помощью жидкостного хроматографического масс-спектрометра [18]. При этом не стоит забывать: так как атаксик больше всего накапливается в почках, а не в печени, почки наиболее предпочтительны при проведении посмертного исследования тканей в подобных случаях [19].

Представленные фрагменты ЭКГ и микропрепараты (рис. 1–6) – пример тяжелого отравления с летальным повреждением структур ЦНС и сердца, полностью проявившиеся за 9 сут. О процессах, происходящих на промежуточном этапе подобного отравления (1–8-е сутки), однозначно можно судить только после проведения полноценных лабораторных исследований на животных, а механизмы повреждения миокарда атаксиком требуют дальнейшего экспериментального изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможность отравления грибами (аматоксином) должна рассматриваться в первую очередь в качестве вероятной причины при проведении дифференциальной диагностики острого гастроэнтерита и почечной недостаточности, особенно во время дождливого сезона, в популяциях, где население активно занимается сбором дикорастущих грибов. Населению необходимо предоставлять информацию по распознаванию ядовитых грибов. При отсутствии потенциально виновных грибов и диагностических тестов точная диагностика может быть затруднительна. Ведение таких пациентов должно быть нацелено на незамедлительное распознавание предвестников отравления, раннюю госпитализацию, промывание желудка, гидратацию наряду с поддержкой печеночной и почечной функций. Задержка с лечением приводит к смерти практически в 100% случаев. Региональные диагностические лаборатории должны быть оборудованы приборами, позволяющими проводить

анализы сывороточного уровня аманитина при подозрении на отравление грибами с целью ранней верификации диагноза [2].

Если на фоне картины неизвестного острого отравления (острого токсического поражения органов и систем) развивается картина повреждения миокарда с нарушением проводимости (по типу АВ-блокады, блокады ножки пучка Гиса), не стоит однозначно трактовать появившиеся изменения только лишь как острый коронарный синдром [11, 20] на фоне основного заболевания. ЭКГ-картина в таких ситуациях абсолютно неспецифична и не имеет строгих различий при ишемическом и токсическом повреждении миокарда, об этом следует помнить всегда, тем более в наш век внедрения в повседневную жизнь новых химических веществ и препаратов. Только знание патофизиологических механизмов, соотнесение электрокардиографической и морфологической картины повреждения позволяют формировать у врачей общей практики, а также у врачей кардиологического стационара целостную картину повреждения органов и тканей.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цоколов Андрей Валерьевич – доктор медицинских наук, заведующий кабинетом суточного мониторинга ЭКГ и АД, заведующий отделением функциональной диагностики ФГБУ «1409 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России, Калининград
E-mail: tsokolov_a@mail.ru

Ильин Игорь Борисович – заведующий патологоанатомическим отделением, главный патологоанатом Балтийского флота, ФГБУ «1409 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России, Калининград
E-mail: bkmbujhm@mail.ru

Ткачев Евгений Владимирович – начальник центра анестезиологии реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «1409 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России, Калининград

Настаева Мария Владимировна – заведующая кабинетом нагрузочных проб, врач отделения функциональной диагностики ФГБУ «1409 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России, Калининград
E-mail: life250586@mail.ru

Зиновьев Станислав Викторович – начальник судебно-медицинской лаборатории, Судебно-медицинская лаборатория филиала № 1 ФГБУ «111 Главный государственный центр судебно-медицинских и криминалистических экспертиз» Минобороны России, Калининград

Юмаев Рустем Хафизович – заместитель начальника судебно-медицинской лаборатории, Судебно-медицинская лаборатория филиала № 1 ФГБУ «111 Главный государственный центр судебно-медицинских и криминалистических экспертиз» Минобороны России, Калининград
E-mail: isus99@mail.ru

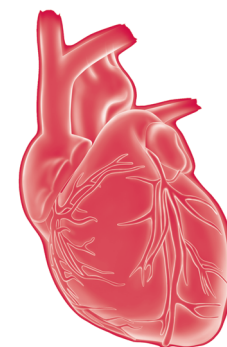
ЛИТЕРАТУРА

1. Trabelus S., Altiparmak M.R. Clinical features and outcome of patients with amatoxin-containing mushroom poisoning // *Clin. Toxicol.* 2011. Vol. 49, N 4. P. 303–310.
2. Verma N. et al. Wild mushroom poisoning in North India: case series with review of literature // *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2014. Vol. 4, N 4. P. 361–365.
3. Aygul N. et al. A case report of an unusual complication of Amanita phalloides poisoning: development of cardiogenic shock and its successful treatment with intra-aortic balloon conterpulsation // *Toxicon.* 2010. Vol. 55, N 2-3. P. 630–632.
4. Ennecker-Jans A.S. et al. Amatoxin poisoning due to soup from personally picked deathcap mushrooms (*Amanita phalloides*) // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2007. Vol. 151. P. 764–768.
5. Moshnikova A., Moshnikova V., Andreev O.A., Reshetnyak Y.K. Antiproliferative effect of pHLP-Amanitin // *Biochemistry.* 2013. Vol. 52. P. 1171–1178.
6. Satora L. et al. Fly agaric (*Amanita muscaria*) poisoning, case report and review // *Toxicon.* 2005. Vol. 45. P. 941–943.
7. Midoh N., Miyazawa M., Eguchi F. Effects of a hot-water extract of porcini (*Boletus aestivalis*) mushrooms on the blood pressure and heart rate of spontaneously hypertensive rats // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2013. Vol. 77. P. 1769–1772.
8. Magdalan J., Ostrowska A., Podhorska-Okolow M. et al. Early morphological and functional alterations in canine hepatocytes due to a-amanitin, a major toxin of *Amanita phalloides* // *Arch. Toxicol.* 2009. Vol. 83. P. 55.
9. Goldfrank L.R. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 10th ed. New York; N.Y. : McGraw-Hill Education, 2015. P. 170–179.
10. Diaz J.H. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings // *Crit. Care Med.* 2005. Vol. 33, N 2. P. 427–436.

11. Kalcik M., Gursoy M.O., Yesin M. et al. Coronary vasospasm causing acute myocardial infarction: an unusual result of wild mushroom poisoning // *Herz*. 2015. Vol. 40. P. 340–344.
12. Altintepe L., Yazici R., Solak Y. et al. Temporary left ventricular dysfunction in mushroom poisoning: report of three cases // *Ren. Fail.* 2014. Vol. 36, N 8. P. 1337–1339.
13. Erden A., Esmeray K., Karagoz H. et al. Acute liver failure caused by mushroom poisoning: a case report and review of the literature // *Int. Med. Case Rep. J.* 2013. Vol. 22. P. 85–90.
14. Univerir P. et al. Renal and hepatic injury with elevated cardiac enzymes in *Amanita phalloides* poisoning: a case report // *Hum. Exp. Toxicol.* 2007. Vol. 26, N 9. P. 757–761.
15. Кушаковский М.С. Аритмии сердца : руководство для врачей. 3-е изд. СПб. : Фолиант, 2014. 672 с.
16. Bedry R., Baudrimont G., Deffieux G. et al. Wild-Mushroom Intoxication as a cause of rhabdomyolysis // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345, N 11. P. 798–802.
17. Erenler A.K., Dogan T., Kocak C., Ece Y. Investigation of toxic effects of mushroom poisoning on the cardiovascular system // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2016. Vol. 119, N 3. P. 317–321.
18. Tokarz D. et al. Amanitin toxicosis in two cats with acute hepatic and renal failure // *Vet. Pathol.* 2012. Vol. 49, N 6. P. 1032–1035.
19. Poppenga R. Amanitin intoxication: pathogenesis and diagnostic challenges. Oral presentation presented at 60th Annual meeting of the American college of veterinary pathologists. Monterey, CA, 2009.
20. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines / ed. J.L. Anderson et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50, N 7. P. e1–e157.

REFERENCES

1. Trabulus S., Altiparmak M.R. Clinical features and outcome of patients with amatoxin-containing mushroom poisoning. *Clin Toxicol.* 2011; 49 (4): 303–10.
2. Verma N., et al. Wild mushroom poisoning in North India: case series with review of literature. *J Clin Exp Hepatol.* 2014; 4 (4): 361–5.
3. Aygul N., et al. A case report of an unusual complication of *Amanita phalloides* poisoning: development of cardiogenic shock and its successful treatment with intra-aortic balloon conterpulsation. *Toxicol.* 2010; 55 (2-3): 630–2.
4. Ennecker-Jans A.S., et al. Amatoxin poisoning due to soup from personally picked deathcap mushrooms (*Amanita phalloides*). *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007; 151: 764–8.
5. Moshnikova A., Moshnikova V., Andreev O.A., Reshetnyak Y.K. Antiproliferative effect of pHLIP-Amanitin. *Biochemistry.* 2013; 52: 1171–8.
6. Satora L., et al. Fly agaric (*Amanita muscaria*) poisoning, case report and review. *Toxicol.* 2005; 45: 941–3.
7. Midoh N., Miyazawa M., Eguchi F. Effects of a hot-water extract of porcini (*Boletus aestivalis*) mushrooms on the blood pressure and heart rate of spontaneously hypertensive rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2013; 77: 1769–72.
8. Magdalan J., Ostrowska A., Podhorska-Okolow M., et al. Early morphological and functional alterations in canine hepatocytes due to a-amanitin, a major toxin of *Amanita phalloides*. *Arch Toxicol.* 2009; 83: 55.
9. Goldfrank L.R. Goldfrank's toxicologic emergencies. 10th ed. New York; N.Y.: McGraw-Hill Education, 2015: 170–9.
10. Diaz J.H. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. *Crit Care Med.* 2005; 33 (2): 427–36.
11. Kalcik M., Gursoy M.O., Yesin M., et al. Coronary vasospasm causing acute myocardial infarction: an unusual result of wild mushroom poisoning. *Herz.* 2015; 40: 340–4.
12. Altintepe L., Yazici R., Solak Y., et al. Temporary left ventricular dysfunction in mushroom poisoning: report of three cases. *Ren Fail.* 2014; 36 (8): 1337–9.
13. Erden A., Esmeray K., Karagoz H., et al. Acute liver failure caused by mushroom poisoning: a case report and review of the literature. *Int Med Case Rep J.* 2013; 22: 85–90.
14. Univerir P., et al. Renal and hepatic injury with elevated cardiac enzymes in *Amanita phalloides* poisoning: a case report. *Hum Exp Toxicol.* 2007; 26 (9): 757–61.
15. Kuschakovskiy M.S. Arrhythmias of the heart: A guide for doctors. 3rd ed. Saint Petersburg: Foliant, 2014: 672 p. (in Russian)
16. Bedry R., Baudrimont G., Deffieux G., et al. Wild-Mushroom Intoxication as a cause of rhabdomyolysis. *N Engl J Med.* 2001; 345 (11): 798–802.
17. Erenler A.K., Dogan T., Kocak C., Ece Y. Investigation of toxic effects of mushroom poisoning on the cardiovascular system. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016; 119 (3): 317–21.
18. Tokarz D., et al. Amanitin toxicosis in two cats with acute hepatic and renal failure. *Vet Pathol.* 2012; 49 (6): 1032–5.
19. Poppenga R. Amanitin intoxication: pathogenesis and diagnostic challenges. Oral presentation presented at 60th Annual meeting of the American college of veterinary pathologists. Monterey, CA, 2009.
20. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines. In: J.L. Anderson et al. (eds). *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 (7): e1–157.



Применение продленной вено-венозной гемофильтрации у ребенка с острым повреждением почек в послеоперационном периоде кардиохирургической коррекции врожденного порока сердца

Аборин С.В.,
Шорохов С.Е.,
Козева И.Г.,
Хохлунов М.С.,
Бухарева О.Н.,
Волкова С.В.,
Щербакова Л.А.

ГБУЗ «Самарский областной клинический
кардиологический диспансер»

Острое повреждение почек является серьезной проблемой в педиатрической интенсивной терапии. С этим состоянием связаны повышение длительности госпитализации и летальности. Особую важность приобретает терапия острого повреждения почек у детей с врожденными пороками сердца после кардиохирургических операций. Представлен клинический случай успешного применения продленной вено-венозной гемофильтрации у ребенка с острым повреждением почек после хирургической коррекции врожденного порока сердца.

Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 2. С. 87–90.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-12011

Статья поступила в редакцию: 10.04.2018. Принята в печать: 25.05.2018.

Ключевые слова:

интенсивная терапия,
острое повреждение
почек, продленная
заместительная
почечная терапия,
кардиохирургия

Continuous veno-venous hemofiltration in a child with acute kidney injury in the postoperative period of cardiosurgical correction of congenital heart disease

Aborin S.V., Shorokhov S.E., Kozeva I.G., Khokhlunov
M.S., Bukhareva O.N., Volkova S.V., Scherbakova L.A.

Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary

Acute kidney injury is an important problem in pediatric intensive care. Increased duration of hospitalization, as well as high mortality rate are associated with this condition. Of particular importance is the treatment of acute kidney injury in children with congenital heart defects after cardiac surgery. This article presents a clinical case of successful use of continuous veno-venous hemofiltration in a child with acute kidney injury in the postoperative period following surgical correction of congenital heart disease.

Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (2): 87–90.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-12011

Received: 10.04.2018. Accepted: 25.05.2018.

Keywords:

intensive care,
acute kidney
injury, surgery of
congenital heart
disease, cardiac
surgery

Применение искусственного кровообращения позволило остановить сердечную деятельность, получить доступ ко всем структурам сердца и выполнять вмешательство на «сухом» сердце. В то же время комплекс физиологических нарушений, ассоциированных с искусственным кровообращением, может приводить к дисфункции внутренних органов [1, 2].

Острое повреждение почек (ОПП) – частое и весьма серьезное осложнение в педиатрической кардиохирургии. По данным литературы, после кардиохирургических операций у детей частота ОПП достигает 42%, с потребностью в диализе у 1–17% пациентов и летальностью от 20 до 100% [3]. При этом дети, особенно новорожденные, в большей степени предрасположены к развитию ОПП за

счет незрелости нефронов, трудностей кардиохирургической коррекции и зачастую длительного искусственного кровообращения. Раннее начало заместительной почечной терапии (ЗПТ) наиболее предпочтительно для данной категории больных [4].

В структуре летальности пациентов с развившимся ОПП после кардиохирургических вмешательств существенную роль играет формирование полиорганной недостаточности. Раннее начало ЗПТ помогает удалить избыток осмотически свободной жидкости и медиаторы воспалительных реакций [5].

Наличие жидкостной перегрузки может ухудшать органную дисфункцию. Гипергидратация является важной причиной формирования интерстициального отека

и компрессии почечных канальцев, а также нарастания сердечной недостаточности, что формирует порочный круг продолжающегося повреждения почки [6–8].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок А. (мальчик) от 3-й беременности, 2-х срочных родов. Масса тела при рождении 3280 г, рост 53 см. Врожденный порок сердца (ВПС) диагностирован пренатально. Сразу после рождения ребенок поступил в отделение детской реанимации, где ему был выставлен диагноз «ВПС. Аномалия Эбштейна, крайняя форма. Функциональная атрезия легочной артерии. Дуктус-зависимая легочная циркуляция». После предоперационного обследования определены показания к этапной одножелудочковой паллиативной хирургической коррекции ВПС. В периоде новорожденности пациенту выполнена операция Starnes (закрытие трикуспидального клапана заплатой из аутоперикарда, атриосептэктомия, наложение аортолегочного шунта GoreTex № 3,5). В возрасте 6 мес выполнен 2-й этап гемодинамической коррекции ВПС – наложение верхнего двунаправленного кавопальмонального анастомоза.

В возрасте 3 лет пациент вновь поступил в отделение для выполнения завершающего этапа гемодинамической коррекции ВПС – операции Фонтена.

На момент поступления состояние удовлетворительное. Масса тела – 18,5 кг, рост – 112 см. Сатурация в покое 79%. Тоны сердца ритмичные, ЧСС – 111 в минуту, АД на верхних конечностях – 90 и 60 мм рт.ст. Печень не увеличена.

После предоперационной подготовки пациенту выполнена операция нефенестрированного Фонтена с использованием экстракардиального кондуита (легочный модифицированный клапансодержащий гомографт № 18). В послеоперационном периоде отмечалась выраженная дисфункция анастомоза Фонтена, в экстренном порядке выполнено зондирование сердца, кавография выявила резкое снижение скорости кровотока по кондуиту, окклюзию правой верхнедолевой ветви легочной ар-

терии (ЛА) и стеноз 90% в проксимальном отделе правой нижнедолевой ЛА, легочный рисунок обеднен. В экстренном порядке выполнена повторная операция – реимплантация фенестрированного Фонтена с использованием экстракардиального кондуита GoreTex № 18.

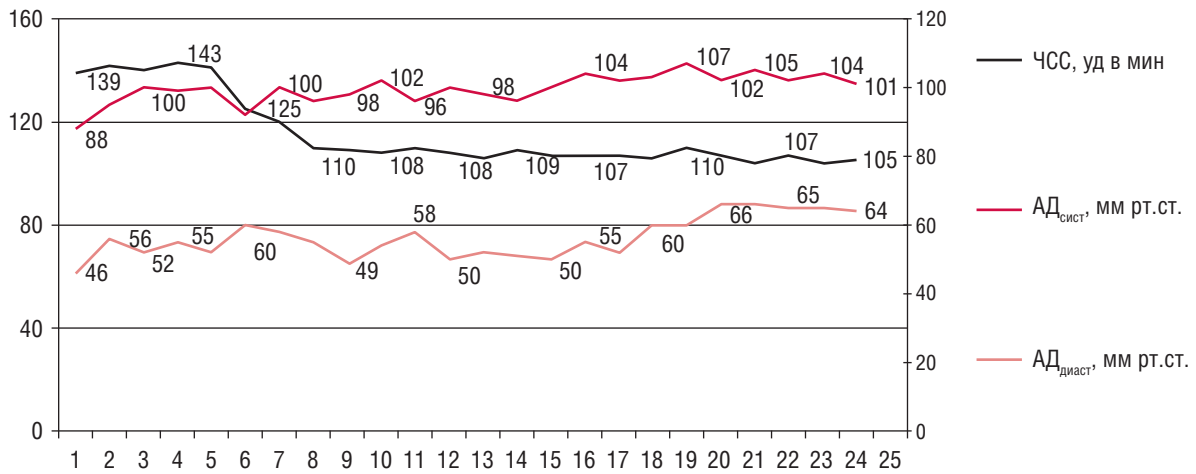
В послеоперационном периоде общее состояние крайне тяжелое за счет нестабильности гемодинамики, потребности в высоких дозах кардиотонических препаратов, проявлений синдрома полиорганной недостаточности. Тяжелая дыхательная недостаточность требовала проведения искусственной вентиляции легких с жесткими параметрами с FiO_2 100%, ингаляции оксида азота. Отмечались анурия, выраженная гипердратация, коэффициент жидкостной перегрузки 27,7%. Темп диуреза по мочевому катетеру – 0,25 мл/кг в час, диагностировано ОПП III стадии по критериям KDIGO. Ребенок получал комплексное лечение без существенной положительной динамики. Было принято решение о проведении ЗПТ.

На 3-и послеоперационные сутки начата процедура продленной ЗПТ в виде продленной вено-венозной гемофильтрации на аппарате multiFiltrate (Fresenius, Германия) через двухпросветный бедренный катетер 9 Fr. Метод замещения – предилюция, гемофильтр AV400S. Общий объем замещения составил 15,26 л (скорость субституата – 650 мл/ч). Скорость кровотока – 70 мл/мин. Антикоагуляция – постоянная инфузия нефракционированного гепарина. Общий объем гепаринизации составил 9300 ЕД (скорость гепаринизации в среднем – 30 ЕД/кг в час). Общий объем ультрафильтрации – 2,81 л. Параллельно процедуре выполнена трансфузия совместимой свежезамороженной плазмы в объеме 600 мл, а также 10% раствора альбумина в объеме 100 мл. На момент начала процедуры отмечалась нестабильность гемодинамики в виде колебаний уровня инвазивного артериального давления с последующей стабилизацией состояния пациента.

Изменения в биохимическом анализе крови представлены повышением в послеоперационном периоде уровня

Динамика биохимических показателей (выделены дни проведения постоянной вено-венозной гемофильтрации)

Показатель	07.09.17	13.09.17	15.09.17	16.09.17	17.09.17	18.09.17	19.09.17	20.09.17
АлАТ, U/l	17,4	466,6	640,6	340,6	248,6	227,3	–	25,4
АсАТ, U/l	33,8	654,9	1089,7	525,6	367,7	210,9	–	45,9
Креатинин, мкмоль/л	49,4	111,7	291,4	194,9	126,5	76,6	66,8	54,1
Мочевина, ммоль/л	6,4	11,5	27,8	18,2	18	16	15,1	9,7
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	110,3	48,8	18,7	27,9	43,0	71,1	81,6	100,7
Калий, ммоль/л	4,4	4	4,3	4,4	3,5	2,9	3,7	3,9
Хлор, ммоль/л	102,2	114,7	112,67	109,5	105,72	97,69	100,54	97,07
Кальций, ммоль/л	2,38	2,32	1,97	2,37	–	2,25	2,33	2,48
Миоглобин, мг/л	–	1,69	1,76	–	0,98	0,94	–	0,83
Альбумин, г/л	–	–	–	47,7	–	–	–	–
Общий белок, г/л	68,4	–	–	68,8	–	–	–	–



Динамика показателей частоты сердечных сокращений и артериального давления во время проведения процедуры

трансаминаз, креатинина, мочевины и миоглобина. Расчет скорости клубочковой фильтрации производился по модифицированной формуле Шварца, наиболее удобной для применения в педиатрической практике. На момент начала процедуры скорость клубочковой фильтрации составляла 18,7 мл/мин/1,73м². В дальнейшем отмечается положительная динамика всех показателей с нормализацией в течение 5 сут (см. таблицу).

В ответ на заполнение экстракорпорального контура отмечалась тахикардия с последующей стабилизацией частоты сердечных сокращений на всем протяжении процедуры. Уровень инвазивного АД также характеризовался умеренной гипотензией в начале процедуры, с последующей нормализацией до момента отключения без значительных колебаний (см. рисунок).

Процедура продолжалась в течение 24 ч, после завершения отмечена положительная динамика: снизилась потребность в кардиотонической поддержке, прекращена ингаляция оксида азота, уменьшились признаки жидкостной перегрузки, улучшился неврологический статус – появились реакция зрачков на свет и произвольная двигательная активность. В динамике восстановилось отделение мочи с темпом диуреза 1,9 мл/кг в час. Пациент экстубирован на 6-е послеоперационные сутки. Длительность пребывания в стационаре составила 41 сут. Ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение детского кардиолога и нефролога.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, после кардиохирургических операций у детей частота ОПП достигает 42%, с потребностью в диализе у 1–17% пациентов и летальностью от 20 до 100% [3]. Даже начальные стадии ОПП ассоциированы с неблагоприятными клиническими исходами, включая увеличение длительности искусственной вентиляции легких, продолжительности пребывания в отделении реанимации и увеличении летальности. В настоящее время существующая терапевтическая тактика сфокусирована

на управлении перегрузкой жидкости, связанной с ОПП, путем проведения ЗПТ, которая осуществляется одним из следующих методов: интермиттирующая ЗПТ, продленная ЗПТ или перитонеальный диализ. В настоящее время не существует полного согласия в выборе метода у нестабильных пациентов, а также при таких состояниях, как гипергликемия, электролитный дисбаланс и синдром капиллярной утечки. Однако перитонеальный диализ имеет существенное ограничение клиренса и постепенное становление ультрафильтрации.

По данным исследования PICARD [9], у пациентов, которым проводилась интермиттирующая ЗПТ, наблюдалось избыточное накопление жидкости между сеансами диализа, в то время как при применении продленной ЗПТ удавалось лучше контролировать жидкостный баланс. К тому же пациенты, находящиеся в критическом состоянии, более стабильны при проведении продленной ЗПТ. В недавно опубликованном метаанализе продемонстрировано, что применение интермиттирующей ЗПТ в качестве начальной терапии было связано с большей частотой перехода ОПП в хроническую болезнь почек [10, 11].

Внедрение в клиническую практику продленной ЗПТ стало возможным благодаря появлению мобильных аппаратов, не требующих системы водоочистки. За последнее десятилетие аппаратура для продленной ЗПТ значительно прогрессировала в плане обеспечения безопасности пациента, переносимости процедуры для системной гемодинамики. Продленные методы ЗПТ, являясь по сути низкотоочным гемодиализом/гемофильтрацией, помогают гораздо быстрее справиться с жидкостной перегрузкой и удалением сольвентов. В свою очередь применение продленных методов ЗПТ сопряжено с потребностью в надежном сосудистом доступе (не менее 6–7 Fr), что бывает весьма затруднительно обеспечить у новорожденных и детей раннего возраста [12]. При проведении ЗПТ у данной категории пациентов существуют проблемы с кровоточивостью, поддержанием температурного баланса, потерей объема циркулирующей крови при заполнении контура аппарата [13].

В нашей работе мы продемонстрировали случай успешного применения продленной ЗПТ у пациента, у которого ОПП развилось после кардиохирургической операции по поводу ВПС. Применение продленной ЗПТ позволило своевременно устранить жидкостную перегрузку и поддержать гомеостаз до восстановления выделительной

функции почек. В представленном клиническом случае отмечались удовлетворительная переносимость процедуры, несмотря на крайнюю тяжесть состояния пациента, быстрая нормализация биохимических констант и восстановление диуреза. Неблагоприятных эффектов, связанных непосредственно с процедурой, нами не отмечено.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»:

Аборин Степан Валериевич – врач анестезиолог-реаниматолог детского отделения реанимации и интенсивной терапии
E-mail: john-tom@yandex.ru

Шорохов Сергей Евгеньевич – заведующий отделением детской кардиохирургии

Козева Ирина Георгиевна – заведующая отделением детской реанимации и интенсивной терапии

Хохлунов Михаил Сергеевич – врач сердечно-сосудистый хирург отделения детской кардиохирургии
E-mail: khokhlunovm@gmail.com

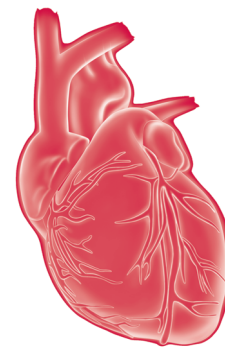
Бухарева Ольга Николаевна – врач детский кардиолог отделения детской кардиохирургии

Волкова Светлана Валентиновна – врач анестезиолог-реаниматолог детского отделения реанимации и интенсивной терапии

Щербакова Людмила Александровна – врач-кардиолог отделения кардиохирургии

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shiao C.C., Huang Y.T., Lai T.S., Huang T.M., et al. Perioperative body weight change is associated with in-hospital mortality in cardiac surgical patients with postoperative acute kidney injury. *PLoS One*. 2017; 12: 1–18.
2. Gist K.M., Kwiatkowski D.M., Cooper D.S. Acute kidney injury in congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2018; 33: 101–7.
3. Selby N.M., Lennon R. Be on alert for pediatric AKI. *Kidney Int*. 2017; 92: 286–8.
4. Park S.K., Hur M., Kim E., Kim W.H., et al. Risk factors for acute kidney injury after congenital cardiac surgery in infants and children: a retrospective observational study. *PLoS One*. 2016; 11: 1–16.
5. Basu R.K., Kaddourah A., Terrell T., Mottes T., et al.; Prospective Pediatric AKI Research Group (ppAKI). Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children (AWARE): study protocol for a prospective observational study. *BMC Nephrol*. 2015; 16: 24.
6. Mah K.E., Hao S., Sutherland S.M., Kwiatkowski D.M., et al. Fluid overload independent of acute kidney injury predicts poor outcomes in neonates following congenital heart surgery. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33: 511–20.
7. Hirano D., Ito A., Yamada A., Kakegawa D., et al. Independent risk factors and 2-year outcomes of acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. *Am J Nephrol*. 2017; 46: 204–9.
8. Wilder N.S., Yu S., Donohue J.E., Goldberg C.S., et al. Fluid overload is associated with late poor outcomes in neonates following cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17: 420–7.
9. Bouchard J., Soroko S.B., Chertow G.M., Himmelfarb J., et al.; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009; 76: 422–7.
10. Mohrer D., Langhan M. Acute kidney injury in pediatric patients: diagnosis and management in the emergency department. *Pediatr Emerg Med Pract*. 2017; 14: 1–24.
11. Sutherland S.M., Byrnes J.J., Kothari M., Longhurst C.A., et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 554–61.
12. Slater M.B., Gruneir A., Rochon P.A., Howard A.W., et al. Risk Factors of acute kidney injury in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17: 391–8.
13. Kari J.A., Alhasan K.A., Shalaby M.A., Khathlan N., et al. Outcome of pediatric acute kidney injury: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33: 335–40.



Этиология атеросклероза: пищевой холестерин (мнение о проблеме)

Протасов Е.А.

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

В данной работе кратко представлены основные вехи истории изучения этиопатогенеза атеросклероза российскими учеными и данные, собранные зарубежными коллегами. Перечислены факты, свидетельствующие в пользу того, что фактором риска развития атеросклероза является пищевой холестерин. Однако необходимо проведение клинического исследования, которое подтвердит эту теорию и сможет стать базой для создания малобюджетной, доступной и масштабируемой программы реабилитации и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 2. С. 91–93.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-12012
Статья поступила в редакцию: 04.04.2018. Принята в печать: 25.05.2018.

Ключевые слова:
атеросклероз,
пищевой холестерин,
этиология

Atherosclerosis ethiology: dietary cholesterol (opinion on the problem)

Protasov E.A.

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg

In this paper main historical landmarks of etiopathogenesis of atherosclerosis study by Russian scientists and data collected by our foreign colleagues are briefly represented. Evidences, attest to the fact that dietary cholesterol is a risk factor for atherosclerosis are listed. However, it is necessary to conduct a clinical study that will confirm this theory and can become a base for creating low-budget accessible and scalable program for rehabilitation and prevention of cardiovascular diseases.

Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (2): 91–3.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-12012
Received: 04.04.2018. Accepted: 25.05.2018.

Keywords:
atherosclerosis,
dietary cholesterol,
etiology

Прошло более 100 лет со времени опубликования Н.Н. Аничковым результатов своих опытов по созданию экспериментальной модели атеросклероза, но вопрос о его этиологии остается открытым. Сейчас медицинская наука рассматривает атеросклероз как полиэтиологическое заболевание. В литературе можно найти сведения о различных факторах, которые, по мнению авторов, способствуют развитию атеросклероза: от хронических ревматических болезней [1] до загрязнения воздуха мелкодисперсными частицами [2]. Слабым звеном таких исследований являются теоретическое обоснование и объяснение причинно-следственных связей.

Российские ученые заложили основы этиологического подхода к атеросклерозу. М.В. Ломоносов, экспериментально подтвердил закон сохранения массы: «Ничто не возникает из ничего и не исчезает бесследно». Холестерин (ХС) в атеросклеротической бляшке может быть алиментарного и эндогенного происхождения. Данных за то, что эндогенный ХС без наличия генетических дефектов путей его утилизации (наследственной гиперхолестеринемии) может приводить к атероматозу, найти не удалось. Исходя из того, что у кроликов на обычном питании ХС в крови циркулирует, но к атеросклерозу не приводит, можно предположить, что эндогенный ХС не патогенен. Накопление ХС в бляшках свидетельствует

о превышении его поступления над расходом. Возможности метаболизма и выведения ХС организмом ограничены. Как жирорастворимое вещество он не экскретируется через почки, выделение с фекалиями также лимитировано. Окисление липопротеидов может быть попыткой организма утилизировать излишки ХС по дополнительному пути метаболизма.

Н.Н. Аничков и С.С. Халатов получили развитие атеросклероза у кроликов путем введения им через желудочный зонд раствора ХС в подсолнечном масле. На большом экспериментальном материале было показано, что развитие атеросклероза всегда происходит одинаково и что первичным ведущим моментом является отложение в стенках артерий липидов с большой долей ХС. Н.Н. Аничков пришел к заключению, что атеросклероз – это процесс не дегенеративно-гиперпластический, как считали до него, а инфильтративно-гиперпластический.

Опытным путем было доказано, что ни подсолнечное масло, ни другой жир сам по себе атеросклероза не вызывает, он только усиливает всасывание ХС в кишечнике и способствует гиперхолестеринемии. Насыщенные жиры в этом отношении более неблагоприятны. Сам по себе ХС в желудочно-кишечном тракте всасывается очень плохо. Таким образом, ХС и насыщенные жиры составляют «смертельный тандем» с ведущей ролью ХС. В рыбе ХС со-

четается с рыбьим жиром, состоящим из ненасыщенных триглицеридов. Этим можно объяснить замедленное развитие атеросклероза у японцев, которые вплотную приблизились к физиологическому порогу продолжительности жизни. Трудно назвать пищевые продукты животного происхождения, которые содержат насыщенные жиры, но не содержат ХС. Поэтому выполнение рекомендаций по ограничению потребления насыщенных жиров автоматически снижает потребления пищевого ХС.

Откладывается именно ХС. Без него невозможно образование атеросклеротических бляшек. «Если нет ХС, то нет атеросклероза», и в этом Н.Н. Аничков был абсолютно прав, но, к сожалению, он связывал накопление ХС с первичным нарушением обменных процессов в организме, а не с превышением физиологических возможностей самого организма этот ХС метаболизировать или экскретировать. Н.Н. Аничков писал: «Я должен указать на крайнюю невероятность предположения, что одного лишь повышения количества ХС в организме и специально в крови, как это наблюдается у человека, уже достаточно, чтобы вызвать развитие атеросклероза». Этот вывод вызывает удивление, так как он не согласуется ни с дизайном, ни с результатами исследования самого Аничкова. Использовались обычные кролики, атеросклероз вызывался алиментарным ХС без каких-либо дополнительных воздействий.

Н.Н. Аничков для объяснения образования бляшек в типичных локусах (места отхождения или ветвления артерий) в качестве этиологического кофактора ввел повышенное механическое давление крови в этих местах на стенки артерий. Однако по законам гидродинамики жидкость оказывает одинаковое давление во всех направлениях, а при увеличении проходного сечения сосудистого русла, которое последовательно происходит при каждом ветвлении артерий, давление закономерно снижается. Более логично предположить, что липидные пятна изначально служат физиологическим депо ХС для образования веществ, регулирующих регионарный кровоток и метаболизм. Только чрезмерное, регулярное поступление ХС приводит к его патологическому накоплению.

Были сомнения в том, что экспериментальный атеросклероз у кроликов можно переносить на людей, так как дозы пищевого ХС и вызванная у животных гиперхолестеринемия были в разы выше, чем у пациентов с атеросклерозом. Н.Н. Аничкову и его сотрудникам удалось доказать, что низкими дозами пищевого ХС можно добиться развития очень выраженного атеросклероза и без гиперлипидемии, если увеличить время эксперимента до 2 лет. Атеросклероз у кроликов и у людей – это идентичные явления, что подтверждается следующими фактами: 1) существует полная аналогия «во всех мельчайших подробностях как макроскопической, так и микроскопической картины обоих процессов»; 2) и у кроликов, и у людей можно наблюдать стадии прогрессирования и регрессирования атеросклеротических бляшек; 3) типичная локализация бляшек у кроликов и у человека совпадает; 4) атеросклероз развивается только при поступлении пищевого ХС.

В международных и отечественных рекомендациях потребление ХС ограничивается 200 мг/сут для людей, имеющих атеросклероз. В месяц – 6 г чистого ХС. Такое количество не вмещается в медицинский шприц объемом 5 мл. Если бы весь пищевой ХС откладывался в сосудах, люди бы не доживали до зрелого возраста.

Надо отметить, что верхний уровень общего ХС в крови, принятый как нормальный, не критично отличается от уровня, определяемого у веганов (4,33 ммоль/л) [3]. Можно предположить, если липидограмма пациента укладывается в принятые в качестве нормы значения, это не гарантия благополучия, но наличие гиперхолестеринемии резко повышает риск отложения ХС. У кроликов при естественном питании есть свой физиологический уровень общего ХС, при котором атеросклероз никогда не развивается. Безопасный уровень ХС индивидуален для каждого. Отказ от продуктов, содержащих ХС, безопасен, в то время как их потребление несет известные риски.

По современным представлениям пищевой ХС не считается фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Таким фактором является гиперхолестеринемия, но без четкой связи с потреблением пищевого ХС. Видимо, мы продолжаем придерживаться мнения, что причина атеросклероза – метаболические нарушения в самом организме. Ни Н.Н. Аничков, ни его ученики не высказывали предположений, что атеросклероз может быть состоянием дезадаптации нормально функционирующей метаболической системы; что атеросклероз обусловлен не первичным нарушением обмена веществ, а непомерной алиментарной холестериновой нагрузкой. Не была проверена гипотеза, когда доброкачественная пища может быть патогенной. Не высказано мыслей об ограничении потребления ХС при атеросклерозе.

Идея снижения потребления пищевого ХС не является чужеродной или противоречащей традиционному русскому укладу. Если отвлечься от религиозной стороны вопроса, то православные посты – это не что иное, как система добровольного отказа от употребления пищи, содержащей ХС. Количество постных дней в году при сложении длительности многодневных постов (Великий, Петров, Успенский, Рождественский) с однодневными (среда, пятница) в среднем составляет 196.

Связь атеросклероза с пищевым ХС современной медицинской наукой изучена недостаточно. Так, S. Berger сделала обзор и метаанализ англоязычной литературы по этому вопросу [4]. На основании изученного материала были представлены следующие выводы: 1) все исследования очень разнообразны по дизайну и имеют методологические недостатки, которые не позволяют прийти к однозначным выводам о пищевом ХС как о факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний; 2) хорошо спланированные и организованные исследования могут помочь определить степень влияния пищевого ХС на сердечно-сосудистые заболевания. Нет причин подозревать американских коллег в некомпетентности или предвзятости. До настоящего времени вопрос не исследован настолько, чтобы прийти к однозначному заключению.

Похожая ситуация с исследованиями по веганству: сведения скудны и отрывочны. Однако, если принять во внимание, что эпидемия атеросклероза захлестнула развитые страны и мало затронула бедные, в которых потребление пищевого ХС невысокое по естественным причинам, алиментарный фактор прослеживается отчетливо.

Факты, подтверждающие, что пищевой ХС является причиной развития атеросклероза: 1) атеросклероз – болезнь развитых стран, где доступность и потребление животных продуктов значительно выше, чем в бедных; 2) эпидемия атеросклероза совпала с изменениями структуры питания в развитых странах; 3) у веганов гиперхолестеринемия не наблюдается; 4) у мигрантов из стран с низким уровнем сердечно-сосудистых заболеваний при переезде в развитые страны частота этой патологии сравнивается с таковой в местной популяции.

Исходя из сказанного предлагаются следующие выводы: 1) причиной атеросклероза у людей без явной генетической патологии служит избыток пищевого ХС. Это усло-

вие обязательное и достаточное; 2) атеросклероз является патологическим продолжением физиологического депонирования ХС в стенках артерий; 3) атеросклероз – обратимое состояние, на которое можно эффективно влиять, снижая потребление ХС с пищей; 4) жиры без пищевого ХС атеросклероз не вызывают; 5) минимизацию потребления пищи, содержащей ХС, следует считать обязательным, адекватным и безопасным методом лечения и профилактики атеросклеротической патологии. Необходимо провести клиническое исследование, подтверждающее или опровергающее гипотезу о роли пищевого ХС как этиологического фактора атеросклероза. Исследование может стать базой для создания программы реабилитации и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Такая программа будет малобюджетной, доступной и масштабируемой.

Представленные выше положения могут показаться спорными, поэтому необходима широкая дискуссия. Учитывая важность и насущность проблемы, хотелось бы пригласить к обсуждению всех заинтересованных специалистов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Протасов Евгений Алексеевич – научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
E-mail: athero@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tocci G., Goletti D., et al. Cardiovascular outcomes and tumour necrosis factor antagonists in chronic inflammatory rheumatic disease: a focus on rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15 (sup.1): 55–61. doi: 10.1080/14740338.2016.1218469.
2. Bai Y., Sun Q. Fine particulate matter air pollution and atherosclerosis: Mechanistic insights. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1860 (12): 2863–8. doi 10.1016/j.bbagen.2016.04.030.
3. Waldmann A., Koschizke J., et al. German vegan study: diet, lifestyle factors, and cardiovascular risk profile. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 366–72. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601629.
4. Berger S., Raman G., et al. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 276–94. doi: 10.3945/ajcn.114.100305.

16–19 июля 2018 г.
Амстердам, Нидерланды
<https://www.ishr2018.amsterdam/>

ВСТРЕЧА ЕВРОПЕЙСКОЙ СЕКЦИИ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ СЕРДЦА – 2018
MEETING OF INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART RESEARCH EUROPEAN SECTION – 2018

Основные темы встречи

- Сердечная генотерапия.
- Гипертрофия сердца.
- Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: диагностика и терапия.
- Сердечно-сосудистая защита.
- Сердечно-сосудистая сигнализация.
- Клеточная сигнализация.
- Функция кардиостимулятора.
- Фибрилляция предсердий.
- Рибонуклеиновая кислота при сердечных заболеваниях.
- Функция миофиламентов.
- Оксид азота.
- Митохондрии.
- Исследования стволовых клеток.

27–29 июля 2018 г.
Бостон, США
<http://www.cardiologyonline.com/wchd2018/>

24-й ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ СЕРДЦА, ЕЖЕГОДНАЯ НАУЧНАЯ СЕССИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ АКАДЕМИИ КАРДИОЛОГОВ – 2018
24th WORLD CONGRESS ON HEART DISEASE, INTERNATIONAL ACADEMY OF CARDIOLOGY ANNUAL SCIENTIFIC SESSIONS – 2018

Основные темы конгресса

- Молекулярная кардиология, фундаментальные исследования.
- Методы диагностики.
- Ишемическая болезнь сердца.
- Сердечная недостаточность.
- Аритмии.
- Сердечная хирургия.

25–29 августа 2018 г.
Мюнхен, Германия
<https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress#>

КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ – 2018
EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY CONGRESS – 2018

Направления научной программы конгресса

- Новейшая наука: фундаментальная наука и клинические исследования, значение для клинической практики.
- Клинические руководства и их реализация, а также 5 новых клинических руководств 2018 г.
- Важная с клинической точки зрения консультативно-информационная поддержка.
- Важные обновления в спектре кардиологии.
- Общение с известными международными экспертами и авторитетными экспертами.

19–23 сентября 2018 г.
Пекин, Китай
<http://ish2018.org/>

27-я НАУЧНАЯ ВСТРЕЧА МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ГИПЕРТЕНЗИИ – 2018
27th BIENNIAL SCIENTIFIC MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION – 2018

Основные темы встречи

- Приверженность лечению.
- Африканская сессия.
- Молекулярные детерминанты гипертензии.
- Сосудистая биология.
- Достижения в диагностике и лечении.
- Сердечная и сосудистая структура.

- Исследования сердечно-сосудистых клинических исходов.
- Центральные и нейромеханизмы (деменция и когнитивные функции).
- Клиническая патология.
- Разработка новых лекарств.
- Электронная система здравоохранения.
- Гиперальдостеронизм.
- Метаболическая гипертензия.
- Клинические рекомендации.
- Гипертензия и сердечная деятельность.
- Гипертензия и метаболические заболевания.
- Курс по гипертензии.
- Латиноамериканская сессия.
- Ведение больных с гипертензией по месту жительства.
- Микробиота, иммунитет, обмен веществ и гипертензия.
- Нефармакологическое лечение/образ жизни.
- Геномика, транскриптомика и другая -ОМИКа.
- Патофизиология рецепторов к (про)ренину.
- Последние достижения в области ренин-ангиотензиновой системы.
- Устойчивая гипертония.
- Соль: дебаты.
- Инсульт и фибрилляция предсердий.
- Женщины с гипертензией.
- Стеноз почечной артерии.

25–28 сентября 2018 г.
Москва, Россия

http://scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2018/

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ – 2018
RUSSIAN NATIONAL CONGRESS OF CARDIOLOGISTS – 2018

Председатель программного комитета – президент Российского общества кардиологов, академик Шляхто Евгений Владимирович

Ответственный секретарь программного комитета конгресса – член президиума правления Российского общества кардиологов, член-корреспондент РАН Арутюнов Григорий Павлович

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 здравоохранения и общественное здоровье.
- Организация сестринского дела.

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, клинические разборы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

В рамках конгресса состоится торжественная церемония вручения премии Российского кардиологического общества.

4–6 октября 2018 г.
Санкт-Петербург,
Россия

<http://coith2018.com/>

**КОНГРЕСС «CONGRESS ON OPEN ISSUES IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS» СОВМЕСТНО С 9-Й
 ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИЕЙ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕМОСТАЗИОЛОГИИ И ГЕМОРЕОЛОГИИ**

Конгресс – это совместный проект двух команд, российской и международной; их совместная работа даст возможность создать уникальную научную программу на основе лекций, презентаций и обсуждений.

Программа конференции охватит широкий круг вопросов тромботических и геморрагических осложнений, трансфузионной тактики, антитромботической и гемостатической терапии на основании современных представлений и последних достижений клинической и фармакологической науки.

Основные темы конгресса

- Тромбоз и гемостаз при раке.
- Тромбоз и гемостаз у женщин.
- Тромбоз и гемостаз в педиатрии.
- Тромбоз и гемостаз при трансплантации органов и стволовых клеток.
- Тромбоз и гемостаз у пациентов с коморбидностью.
- Тромбоз и гемостаз в неврологии.
- Тромбоциты и их мониторинг.
- Артериальные тромбозы.
- Венозные тромбозы и осложнения.
- Тромбогеморрагические синдромы (ДВС-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, небактериальный тромботический эндокардит, веноокклюзивные расстройства).
- Геморрагические заболевания, кровотечения и менеджмент крови пациента (patient blood management).
- Фибринолиз, протеолиз и микрочастицы.
- Клиническая гемореология и микроциркуляция.

Дополнительные темы

- Венозный тромбоземболизм: профилактика и лечение.
- Молекулярные и клеточные механизмы развития тромбозов. Ангиогенез. Воспаление.
- Гиперкоагуляция и ее биомаркеры, выявление гиперкоагуляции.
- Антикоагулянты новые и старые: что нового? Неантитромботические свойства антикоагулянтов.
- Врожденные и приобретенные факторы риска развития тромбозов и кровотечений.
- Популяционные, половые и возрастные вопросы развития тромбозов и кровотечений.
- Вопросы безопасности в терапии и профилактике тромбозов и кровотечений.
- Вопросы профилактики тромбозов и кровотечений в современных медицинских технологиях.

19–20 октября 2018 г.
Самара, Россия

http://scardio.ru/events/7ya_vserossiyskaya_konferenciya_protivorechiya_sovremennoy_kardiologii_spornye_i_nereshennye_voprosy/

**7-я ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПРОТИВОРЕЧИЯ СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ:
 СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ»**

Основные темы

- Фундаментальные исследования в кардиологии.
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
- Артериальная гипертензия.
- Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.
- Острый коронарный синдром.
- Тромбоз легочной артерии.
- Хроническая сердечная недостаточность.
- Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение).
- Интервенционная кардиология.
- Сердечно-сосудистая хирургия.
- Детская кардиология и кардиохирургия.
- Синкопе и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии.
- Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.
- Сестринское дело в кардиологии.

2–4 декабря, 2018 г.
Иерусалим, Израиль
<http://icimeeting.com/>

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИННОВАЦИЯМ В ОБЛАСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ – 2018
INTERNATIONAL CONFERENCE FOR INNOVATIONS IN CARDIOVASCULAR SYSTEMS – 2018

Научная программа конгресса

- Острый коронарный синдром и кардиогенный шок.
- Достижения в области радиочастотной абляции.
- Антитромбоцитарная, потивотромбообразующая и эмболическая защита.
- Клинические вмешательства на аорте.
- Биоразлагаемые каркасы.
- Защита мозга.
- Устройства для коррекции сердечного ритма сегодня и завтра.
- Вмешательства на сонной артерии и нижних конечностях.
- Сочетанные поражения коронарных сосудов.
- Инновационные устройства.
- Цифровое здравоохранение: большие массивы данных.
- Баллоны, элюирующие лекарственные препараты.
- Сердечная недостаточность.
- Разработка технологий диагностики и ведения больных с сердечной недостаточностью.
- Интервенционная кардиология: лаборатории катетеризации.
- Поражения митрального клапана.
- Новые горизонты сердечно-сосудистой регенеративной медицины.
- Профилактика инсульта и лечение пациентов с фибрилляцией предсердий.
- Легочная гипертензия.
- Стенты – покрытие, элюирование и не только.
- Инсульт и нейроваскулярные вмешательства.
- Структурное заболевание сердца и окклюзия ушка левого предсердия.
- Транскатетерное протезирование аортального клапана.
- Митральный и трикуспидальный клапаны.
- Обновление данных по вмешательствам на уровне митрального клапана.
- Диализ и тромбэктомия.

5–8 декабря 2018 г.
Дубай, ОАЭ

https://www.world-heart-federation.org/congress/?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=abstracts&gclid=EAIaIQobChMIzePLhKff2QIVzb_tCh3RUgRLEAAYASAAEgLUx_D_BwE

ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО КАРДИОЛОГИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОМУ ЗДОРОВЬЮ – 2018
WORLD CONGRESS OF CARDIOLOGY & CARDIOVASCULAR HEALTH – 2018

Темы для обсуждения

- Эпидемиология. Профилактика. Укрепление здоровья. Физическая активность. Защита.
- Генетика. Эпигенетика. Технология. Электронная система здравоохранения.
- Гипертензия. Ожирение. Дислипидемия. Диабет и нарушения обмена веществ.
- Сердечная недостаточность. Функция левого желудочка. Миокардиальная, перикардиальная форма сердечно-сосудистой патологии. Болезнь Шагаса.
- Аритмии.
- Порок клапана. Ревматический порок сердца. Малый круг кровообращения. Операции на клапанах сердца.
- Ишемия. Ишемическая болезнь сердца. Коронарная ангиопластика. Острый коронарный синдром.
- Инсульт. Периферическая часть системы кровообращения. Некоронарная ангиопластика. Аортоартериит.
- Визуализация сердца.
- Педиатрия. Подростки. Врожденный порок сердца.
- Патология сердца у женщин.
- Специалисты по медико-санитарной помощи.

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 редакцией:

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 независимых 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 прислать 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 литературы: 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:

Aganesov 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_2018.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.