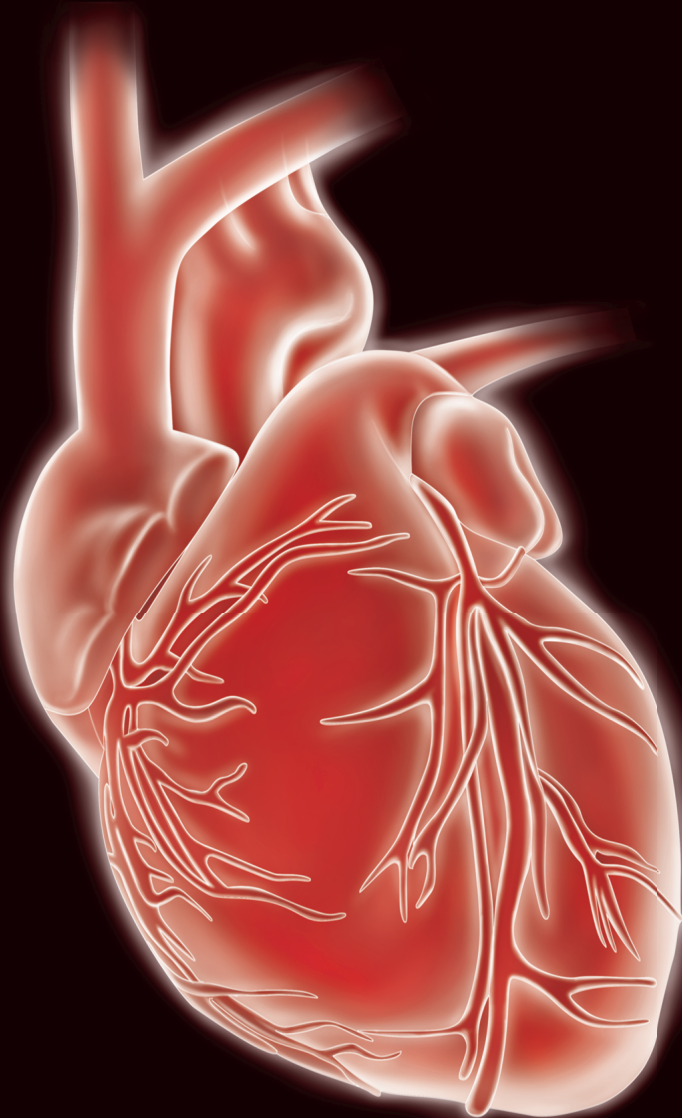


# КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ



**Механическая поддержка  
кровообращения**

---

**Сердечная недостаточность**

---

**Рецидивы отека легких**

---

**Дефекты межпредсердной  
перегородки**

---

**Пароксизмальная мерцательная  
аритмия**

---

**Хроническая  
посттромбоэмболическая  
легочная гипертензия**

---



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»





# КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

---

журнал для непрерывного  
медицинского образования врачей

№ 3 (6), 2015

**Главный редактор**  
**академик РАН Е.В. Шляхто**

Журнал включен в базу данных Российского индекса научного цитирования



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»



# КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

№ 3 (6), 2015

## Главный редактор

**Шляхто Евгений Владимирович** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, президент Российского кардиологического общества

## Редакционный совет

**Баранова Елена Ивановна** – заместитель директора Института сердечно-сосудистых заболеваний, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

**Васюк Юрий Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики факультета постдипломного образования ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Галагудза Михаил Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Института экспериментальной медицины, заведующий научно-исследовательской лабораторией метаболизма миокарда ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (Санкт-Петербург)

**Галевич Альберт Сарварович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Академии наук Республики Татарстан, руководитель направления кардиологии Межрегионального клиничко-диагностического центра, заведующий кафедрой факультетской терапии и кардиологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, вице-президент Всероссийского научного общества кардиологов

**Драпкина Оксана Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, исполнительный директор Всероссийской образовательной интернет-сессии, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, член правления Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

**Кобалава Жанна Давидовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета, кафедрой кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Президент Общероссийской ОО «Содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная лига» (Москва)

**Конради Александра Олеговна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии, заместитель директора ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (Санкт-Петербург)

**Концевая Анна Васильевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела первичной профилактики ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва)

**Костарева Анна Александровна** – кандидат медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (Санкт-Петербург)

**Котовская Юлия Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Журнал издается совместно

с Российским кардиологическим обществом

## Заместитель главного редактора

**Дупляков Дмитрий Викторович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

**Либис Роман Аронович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России

**Лопатин Юрий Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Мацкеплишвили Симон Теймуразович** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (Москва)

**Недогода Сергей Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Пармон Елена Валерьевна** – кандидат медицинских наук, директор научно-образовательного центра, ведущий научный сотрудник НИО клинической физиологии кровообращения ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (Санкт-Петербург)

**Перепеч Никита Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

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

**Сулимов Виталий Андреевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, директор клиники факультетской терапии и интервенционной кардиологии им. В.Н. Виноградова

**Шальнова Светлана Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, вице-президент Российского кардиологического общества (Москва)

**Шевченко Олег Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

**Якушин Сергей Степанович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС 77-49985 от 24.05.2012

Журнал выходит 1 раз в 4 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 врачей-кардиологов.

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

## Издатель

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

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015.

Медицинский редактор Мяхар Ольга, [myahar@geotar.ru](mailto:myahar@geotar.ru)

Верстка Чикин П.А.

Корректор Евтеева Н.П.

Выпускающий редактор Яковлева Марина, [yakovleva@geotar.ru](mailto:yakovleva@geotar.ru)

Подписано в печать 20.08.2015

Тираж 5000 экземпляров.

Формат 60 x 90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 14.

Отпечатано в типографии ООО «Август Борг»

107487, г. Москва, Амурская ул., д. 5, стр. 2

Заказ №

# СОДЕРЖАНИЕ

- 4 **ОТ РЕДАКЦИИ**
- 5 **НОВОСТИ**
- АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ**
- 17 МакЛарти А.  
Механическая поддержка кровообращения и роль устройств механической поддержки левого желудочка в лечении сердечной недостаточности
- 23 Видмер Р.Дж., Коллинз Н.М., Коллинз К.С., Вест К.П., Лерман Л.О., Лерман А.  
Внедрение цифровых технологий в медицину и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: систематический обзор и метаанализ
- 38 Ефремова Е.В., Шутов А.М., Киришчева Э.К.  
Рецидивы отека легких у больных с двусторонним стенозом почечных артерий (синдром Пикеринга)
- 42 Хохлунов М.С., Кислухин Т.В., Шорохов С.Е.  
Дефекты межпредсердной перегородки: клинические проявления, эхокардиографическая оценка и лечение
- 49 Гарсия-Густиниани Д.  
Генетика дислипидемий
- 54 Драпкина О.М., Шепель Р.Н.  
Гиподинамия – болезнь века: низкая физическая активность как фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы и преждевременного старения
- 59 Мелехов А.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И.  
Система интерактивного опроса на лекциях цикла внутренних болезней: уроки для преподавателей
- 65 Соколов С.Ф., Бомонина Е.В.  
Сравнительная эффективность и безопасность аллапинина, этацизина и амиодарона и выбор оптимальной антиаритмической терапии по контролю ритма при пароксизмальной мерцательной аритмии
- 76 Павлова Т.В., Дупляков Д.В.  
Бастионы варфарина, или о его месте в ряду оральных антикоагулянтов
- 81 Евтушенко А.В.  
Оценка фармакологических параметров препарата мацитентан – нового антагониста рецепторов эндотелина для лечения легочной артериальной гипертензии
- 84 Черепанова Н.А., Дупляков Д.В.  
Хроническая посттромбозмобилическая легочная гипертензия: новые возможности ведения пациента
- КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**
- 92 Гудкова А.Я.  
Поражение сердца при нервно-мышечных заболеваниях
- 94 Зарицкий А.Ю., Гиршова Л.Л., Алексеева Ю.А., Стадник Е.А., Ломаиа Е.Г.  
Поражение сердца при заболеваниях крови
- КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**
- 99 Ключников И.В., Мерзляков В.Ю., Шурупова И.В., Гордеева А.А.  
Диагностическое обоснование тактики хирургической реваскуляризации в подостром периоде инфаркта миокарда
- 103 Намиток А.М., Скалецкий К.В., Лепшокова М.Х., Богдан А.П., Бабаян В.С., Татаринцева З.Г.  
Рецидив феохромоцитомы вненадпочечниковой локализации
- 108 **ИНФОРМАЦИЯ О СООБЩЕСТВАХ**  
Международное общество холтеровского мониторинга и неинвазивной электрокардиологии
- 109 **АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ**
- 111 **ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ**

# CONTENT

- 4 **EDITORIAL**
- 5 **NEWS**
- REVIEWS**
- 17 McLarty A.  
Mechanical circulatory support and the role of LVADs in heart failure therapy
- 23 Widmer R.J., Collins N.M., Collins C.S., West C.P., Lerman L.O., Lerman A.  
Digital health interventions for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis
- 38 Efremova E.V., Shutov A.M., Kirishcheva E.K.  
Relapses of pulmonary edema in patients with bilateral renal artery stenosis (the Pickering syndrome)
- 42 Khokhlunov M.S., Kislukhin T.V., Shorokhov S.E.  
Atrial septal defects: clinical presentations, echocardiographic evaluation and treatment
- 49 Garcia-Giustiniani D.  
Genetics in dyslipidemias
- 54 Drapkina O.M., Shepel R.N.  
Physical inactivity is a disease of the century: physical inactivity as risk factor for diseases of the cardiovascular system and premature aging
- 59 Melekhov A.V., Emelina E.I., Gendlin G.E., Storozhakov G.I.  
Interactive voting system in lectures on internal diseases: lessons for teachers
- 65 Sokolov S.F., Bomonina E.V.  
Comparative efficacy and safety of allapinine, ethacizyn and amiodarone: choice of optimal antiarrhythmic therapy for rhythm control in case of paroxysmal atrial fibrillation
- 76 Pavlova T.V., Duplyakov D.V.  
Bastions of warfarin: its place among oral anticoagulants
- 81 Evtushenko A.V.  
Evaluation of new endothelin receptor antagonist macitentan pharmacological properties for the treatment of pulmonary arterial hypertension
- 84 Cherepanova N.A., Duplyakov D.V.  
Chronic post thromboembolic pulmonary hypertension: new opportunities for patient management
- CLINICAL GUIDELINES**
- 92 Gudkova A.Ya.  
Heart disorders in neuromuscular diseases
- 94 Zaritsky A.Yu., Girshova L.L., Alekseeva Yu.A., Stadnik E.A., Lomaia E.G.  
Heart involvement in blood disorders
- CLINICAL CASES**
- 99 Klyuchnikov I.V., Merzlyakov V.Yu., Shurupova I.V., Gordееva A.A.  
Diagnostic study of tactics surgical revascularization in the subacute phase of myocardial infarction
- 103 Namitokov A.M., Skaletsky K.V., Lepshokova M.Kh., Bogdan A.P., Babayan V.S., Tatarintseva Z.G.  
Recurrence of pheochromocytoma extraadrenal localization
- 108 **INFORMATION ON COMMUNITIES**  
International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE)
- 109 **ANNOUNCEMENTS**
- 111 **RULES FOR AUTHORS**

**Главный редактор  
Шляхто Евгений  
Владимирович** –  
академик РАН, доктор  
медицинских наук,  
профессор, директор  
ФГБУ «Северо-  
Западный федеральный  
медицинский  
исследовательский  
центр» Минздрава  
России, президент  
Российского  
кардиологического  
общества

## Уважаемые коллеги!

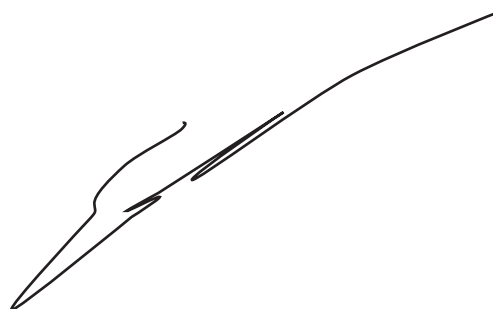
Редакция журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение» рада приветствовать вас на страницах нашего журнала.

С каждым годом увеличивается количество клинических исследований, появляются новые фармакологические препараты и обогащается база знаний врачей-кардиологов, что позволяет улучшить исходы лечения для пациентов или повысить шансы на их излечение. Цель данного издания – донести до врачей эту информацию, изложив ее в наиболее интересной форме.

Новый номер нашего журнала также политематический и содержит статьи разной клинической направленности. В частности в нем приводятся данные об эффективности варфарина при его назначении больным с клапанной фибрилляцией предсердий и тяжелой хронической болезнью почек, описаны клинические проявления, эхокардиографическая оценка и лечение дефектов межпредсердной перегородки, дан обзор наиболее значимых клинических исследований, свидетельствующих о связи между гиподинамией, старением и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, читатель может ознакомиться с зарубежными обзорами, посвященными механической поддержке кровообращения и роли устройств механической поддержки левого желудочка в лечении сердечной недостаточности, а также роли цифровых медицинских процедур в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Также в номере представлена информация о новом препарате для лечения легочной артериальной гипертензии (результаты исследования SERAPHIN), дана оценка эффективности и безопасности аллапинина, этацизина и амиодарона при антиаритмической терапии. По устоявшейся практике мы публикуем описания клинических случаев. На этот раз речь пойдет о диагностическом обосновании тактики хирургической реваскуляризации в подостром периоде инфаркта миокарда и рецидиве феохромоцитомы вненадпочечниковой локализации.

В рубрике «Клинические рекомендации» представлены алгоритмы ведения пациентов с поражением сердца при нервно-мышечных заболеваниях и заболеваниях крови.

Редакция журнала выражает надежду, что данное издание будет полезно практикующему врачу и поможет найти актуальную информацию о современных подходах к ведению пациентов с сердечно-сосудистой патологией.



## ВЛИЯНИЕ РАННИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, ПРОВЕДЕННЫХ КОМАНДОЙ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ, НА СОЦИАЛЬНУЮ РЕАБИЛИТАЦИЮ ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫМ ВЫПОЛНЯЛАСЬ РЕАНИМАЦИЯ ПО ПОВОДУ ОСТАНОВКИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАРДИОГЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ ВО ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ УСЛОВИЯХ

Авторы изучили эффекты вмешательств, проведенных мультидисциплинарной командой кардиореабилитации (КР), у пациентов в острой фазе после кардиогенной остановки сердечной деятельности во внебольничных условиях.

Это исследование включало 122 пациента, которым выполнялась реанимация после кардиогенной остановки сердца во внебольничных условиях, на протяжении 10 лет. Они были распределены в 2 группы: группа без КР ( $n=58$ ), пациенты которой были госпитализированы до начала выполнения систематических вмешательств группой КР, и группа КР ( $n=64$ ), пациенты которой были госпитализированы после начала данных вмешательств. В каждой группе оценивали условия терапии на начальных этапах, компоненты терапии, основное заболевание, наличие или отсутствие фоновых заболеваний, наличие или отсутствие осложнений, общие физические и неврологические исходы, длительность госпитализации и статус социальной реабилитации.

Хотя количество пациентов с кардиогенной остановкой сердца во внебольничных условиях значимо не изменилось, число очевидцев, участвующих в сердечно-легочной реанимации (СЛР), было статистически значимо выше в группе КР по сравнению с группой без КР ( $p<0,01$ ). Эффект участия очевидцев в СЛР также привел к существенному снижению смертности ( $p<0,05$  по сравнению с группой без СЛР), при этом у пациентов в группе КР была выше вероятность социальной реабилитации ( $p<0,05$  по сравнению с группой без КР). Кроме того, число пациентов, вернувшихся к общественной жизни, через год увеличилось в группе КР по сравнению с группой без КР ( $p<0,05$ ). Частота респираторных осложнений также была ниже в группе КР по сравнению с группой без КР ( $p<0,05$ ). Полученные данные позволяют предположить, что помимо результативности быстрого начала помощи на догоспитальном этапе систематическое вмешательство, проводимое группой КР во время острой фазы, могло способствовать лучшей социальной реабилитации у пациентов, которым выполнялась реанимация после кардиогенной остановки сердца во внебольничных условиях.

### Ключевые слова:

кардиореабилитация, сердечно-легочная реанимация, остановка сердца

**Источник:** *Takahashi K., Sasanuma N., Itani Y. et al. // Intern. Med. 2015. Vol. 54, N 2. P. 133–139.*

**PMID:** 25743003

## ЭФФЕКТ СТАРЕНИЯ ПРИ ТЕРАПИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ЧЕЛОВЕКА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Существуют противоречивые данные о роли возраста пациента в эффективности терапии мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) при ишемической кардиомиопатии (ИКМ).

В этом исследовании предполагалось определить, сохраняется ли терапевтический эффект выращенных в культуре МСК у пожилых пациентов.

Пациентов с ИКМ, которые получали МСК посредством трансэндокардиальной инъекции стволовых клеток (ТЭИСК), в рамках клинических исследований TASC-HFT (трансэндокардиальное введение аутологичных клеток при ишемической сердечной недостаточности [Transendocardial Autologous Cells in Ischemic Heart Failure]) ( $n=19$ ) и POSEIDON (Влияние чрескожной инъекционной доставки стволовых клеток на неомиогенез [Percutaneous Stem Cell Injection Delivery Effects on Neomyogenesis]) ( $n=30$ ) разделяли на 2 возрастные группы: младше 60 лет и 60 лет и старше. Функциональные способности оценивали на основании дистанции 6-минутной ходьбы (6MWD) и качества жизни с использованием оценки по Миннесотскому опроснику для пациентов, страдающих сердечной недостаточностью [Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire] (MLHFQ), результаты которого определяли через 6 мес и через 1 год после проведения терапии. Различные параметры визуализа-

### Ключевые слова:

сердечная недостаточность, размер инфаркта, ишемическая болезнь сердца

**Источник:** *Golpanian S., El-Khorazaty J., Mendizabal A. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 65, N 2. P. 125–132.*

**PMID:** 25593053

ции сердца, включая абсолютный размер рубца, сравнивали при исходной оценке и через год после ТЭИСК.

Среднее значение 6MWD было схоже при исходной оценке и увеличивалось через год после ТЭИСК в обеих группах:  $48,5 \pm 14,6$  ( $p=0,001$ ) у более молодых и  $35,9 \pm 18,3$  м ( $p=0,038$ ) у более пожилых участников (значение  $p$  для сравнения между группами статистически незначимо). В более пожилой группе наблюдалось статистически значимое снижение MLHFQ ( $-7,04 \pm 3,54$ ;  $p=0,022$ ), в то время как в группе моложе 60 лет ( $-11,22 \pm 5,24$ ;  $p=0,058$ ) снижение достигало пограничной значимости от исходного уровня (значение  $p$  для сравнения между группами статистически незначимо). Несмотря на статистически значимое снижение абсолютного размера рубца с исходного уровня в течение 1 года после ТЭИСК, данный эффект не менялся в зависимости от возраста.

Терапия МСК с использованием ТЭИСК у пациентов с ИКМ приводит к улучшению значений 6MWD и оценки MLHFQ и снижает размер инфаркта миокарда. Следует отметить, что у более пожилых пациентов не наблюдается ухудшения ответа на данный вид терапии.

Авторское право: © 2015 Фонд Американской коллегии кардиологов. Опубликовано Elsevier Inc. Все права защищены.

## ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МИЭКТОМИИ И УВЕЛИЧЕНИЯ ПЕРЕДНЕЙ СТВОРКИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ПРИ ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

**Ключевые слова:**  
гипертрофическая кардиомиопатия, миектомия

**Источник:**  
*Vriesendorp P.A., Schinkel A.F., Soliman O.I. et al. // Am. J. Cardiol. 2015. Vol. 115, N 5. P. 670–675.*

**PMID:** 25591899

Для пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), сопровождающейся тяжелой симптоматикой, может быть эффективна хирургическая миектомия. У пациентов с увеличенными створками митральных клапанов и митральной регургитацией миектомия может сочетаться с увеличением передней створки митрального клапана (AMLE) с целью придания большей жесткости среднему сегменту этой створки. Задача данного исследования заключалась в оценке долгосрочных результатов миектомии в сочетании с AMLE у пациентов с обструктивной ГКМП. В это проспективное обсервационное одноцентровое когортное исследование было включено 98 пациентов ( $49 \pm 14$  лет, 37% женщин) с выполненной миектомией в сочетании с AMLE с 1991 по 2012 г. Конечные точки включали смертность от всех причин и изменения клинических и эхокардиографических характеристик. Смертность сравнивали с показателями у соответствующих по полу и возрасту пациентов с необструктивной ГКМП и с людьми из общей популяции. Период длительного наблюдения был равен  $8,3 \pm 6,1$  года. Интраоперационной летальности не зарегистрировано; класс NYHA был снижен с  $2,8 \pm 0,5$  до  $1,3 \pm 0,5$  ( $p < 0,001$ ), градиент в выносящем тракте левого желудочка снизился с  $93 \pm 25$  до  $9 \pm 8$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), регургитация митрального клапана со степени  $2,0 \pm 0,9$  до  $0,5 \pm 0,8$  ( $p < 0,001$ ), а систолическое движение передней створки митрального клапана со степени  $2,4 \pm 0,9$  до  $0,1 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ). Совокупная выживаемость через 1 год, 5, 10 и 15 лет была равна 98, 92, 86 и 83% соответственно и не отличалась от смертности в общей популяции (99, 97, 92 и 85% соответственно,  $p=0,3$ ) или у пациентов с необструктивной формой ГКМП (98, 97, 88 и 83% соответственно,  $p=0,8$ ). В заключение следует отметить, что у выбранных пациентов с обструктивной формой ГКМП миектомия в сочетании с AMLE является хирургической процедурой низкого риска. Она обеспечивает долгосрочное уменьшение симптоматики и выживаемость, схожую с выживаемостью общей популяцией.

## ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ СТАТИНОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ КАРДИОЛОГОВ/АМЕРИКАНСКОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ 2013 г.

**Ключевые слова:**  
видеоларингоскопия, прямая ларингоскопия,

Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации 2013 г. по коррекции уровня липидов с использованием базового набора показателей (на основании 10-летнего риска), отмечается значительное увеличе-

ние числа пациентов, которым показано применение статинов, среди пожилых американцев, что вызывает споры в сообществе специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям. В этих рекомендациях также предлагается использовать комплексный подход к оценке риска, который в некоторой степени основан на риске осложнений на всем протяжении жизни пациента. Влияние этого более широкого подхода к оценке показаний к применению статинов остается неясным. Авторы изучали влияние двух вариантов использования новых рекомендаций (с использованием базового и комплексного подходов) в рамках Национального исследования здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey). В случае использования рекомендаций с базовой оценкой терапия статинами показана 72 млн человек, а использование более широкого комплексного подхода привело к практически двукратному увеличению популяции пациентов, которым показана терапия статинами (121,2 млн), причем в наибольшей степени затронута подгруппа людей в возрасте от 21 до 45 лет. При использовании рекомендаций с комплексной оценкой риска у пациентов, которым показана терапия статинами, наблюдается большее число факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на всем протяжении жизни по сравнению с пациентами, которым не показаны статины. В частности у мужчин в возрасте от 21 до 45 лет показания к применению статинов при использовании комплексных рекомендаций имеются в 3,13 раза чаще (по сравнению со стандартными базовыми рекомендациями; 95% доверительный интервал 2,82–3,47,  $p < 0,0001$ ). Никаких связанных с расой различий не выявлено. В заключение следует отметить, что комплексный подход к оценке показаний к применению статинов, предлагаемый в рекомендациях Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации 2013 г., увеличит объем популяции пациентов, которым показано применение статинов, до более чем 120 млн американцев. В наибольшей степени это касается более молодых мужчин с высоким количеством факторов риска.

интубация трахеи, новорожденные  
**Источник:**  
 Lingappan K., Arnold J.L., Shaw T.L. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 2: CD009975. doi: 10.1002/14651858.CD009975.pub2.  
**PMID:** 25691129

## БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЕ ЭЛЮИРУЮЩИЕ ЭВЕРОЛИМУС СКАФФОЛДЫ В СРАВНЕНИИ С МЕТАЛЛИЧЕСКИМИ ЭЛЮИРУЮЩИМИ ЭВЕРОЛИМУС СТЕНТАМИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШИМИ НАТИВНЫМИ БЛЯШКАМИ В КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ (ABSORB II): ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И СВЯЗАННЫХ С ПРОЦЕДУРАМИ ВТОРИЧНЫХ КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК ПОСЛЕ 1 ГОДА РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на быстрое распространение элюирующих эверолимум биорезорбируемых скаффолдов для лечения ишемической болезни сердца, в настоящее время отсутствуют результаты сравнения скаффолдов с металлическими стентами. В этом рандомизированном контролируемом исследовании авторы поставили перед собой задачу сравнить биорезорбируемые скаффолды, элюирующие эверолимум, с металлическими стентами, элюирующими эверолимум. Авторы представляют результаты оценки вторичных клинических и связанных с процедурами конечных точек после одного года наблюдения.

В это простое слепое многоцентровое рандомизированное исследование авторы включали соответствующих критериям отбора пациентов в возрасте от 18 до 85 лет с ишемией миокарда и одной или двумя впервые возникшими нативными бляшками в различных сосудах эпикарда. Пациентов случайным образом распределяли в соотношении 2:1 для терапии элюирующим эверолимум биорезорбируемым скаффолдом (Absorb, Abbott Vascular, Санта Клара, Калифорния, США) или элюирующим эверолимум металлическим стентом (Xience, Abbott Vascular, Санта Клара, Калифорния, США). Рандомизация была стратифицирована по статусу сахарного диабета и количеству запланированных очагов-мишеней. Равнозначные первичные конечные точки в этом исследовании включали вазомоторную реакцию (изменения среднего диаметра просвета до и после введения нитрата через 3 года)

**Ключевые слова:**  
 стаффолд, ишемическая болезнь сердца  
**Источник:** Serruys P.W., Chevalier B., Dudek D. et al. // Lancet. 2015. Vol. 385, N 9962. – P. 43–54.  
**PMID:** 25230593



и разность между минимальными диаметрами просвета (после введения нитрата) после оцениваемой процедуры через 3 года. Вторичные конечные точки включали результаты процедуры по данным количественной ангиографии и внутрисосудистого УЗИ, комплексную клиническую конечную точку, включающую смерть, инфаркт миокарда и коронарную реваскуляризацию, успешную установку устройства и выполнение процедуры, статус стенокардии по данным Сиэтлского опросника по оценке стенокардии, а также результаты теста с физической нагрузкой через 6 и 12 мес. Был проведен апостериорный анализ совокупной частоты приступов стенокардии на основании сообщения о нежелательных явлениях. Это исследование зарегистрировано в реестре ClinicalTrials.gov, № NCT01425281.

С 28 ноября 2011 г. по 4 июня 2013 г. авторы включили 501 пациента и случайным образом распределили их в группу биорезорбируемых скаффолдов (335 пациентов, 364 бляшки) или в группу металлических стентов (166 пациентов, 182 бляшки). Дилатационное давление и диаметр баллона при максимальном давлении во время имплантации или в ходе постдилатации были выше и больше в группе металлических стентов, в то время как уменьшение просвета в острый период после имплантации было схожим (0,19 мм для обеих групп,  $p=0,85$ ). Увеличение просвета сосуда в острый период было меньше в группе биорезорбируемых скаффолдов как по данным количественной коронарной ангиографии (1,15 и 1,46 мм,  $p<0,0001$ ), так и согласно данным количественного внутрисосудистого УЗИ (2,85 и 3,60 мм<sup>2</sup>,  $p<0,0001$ ). Таким образом, диаметр или площадь просвета после процедуры были меньше. Тем не менее через 1 год совокупная частота появления или ухудшения стенокардии на основании сообщения о нежелательных явлениях была ниже (72 [22%] пациента в группе биорезорбируемых скаффолдов по сравнению с 50 [30%] в группе металлических стентов,  $p=0,04$ ), при этом результаты оценки во время максимальной нагрузки и статус стенокардии по данным SAQ были схожи. Частота событий комплексной конечной точки, связанной с эффективностью медицинского устройства через 1 год, была схожа в группах биорезорбируемого скаффолда и металлического стента (16 [5%] пациентов и 5 [3%] пациентов,  $p=0,35$ ). У 3 пациентов в группе биорезорбируемого скаффолда был зарегистрирован подтвержденный или вероятный тромбоз скаффолда (1 подтвержденный острый, 1 подтвержденный подострый и 1 вероятный поздний), в то время как у пациентов в группе металлических стентов подобных явлений не отмечено. В группе биорезорбируемых скаффолдов было зарегистрировано 17 (5%) значимых кардиальных нежелательных явлений по сравнению с 5 (3%) явлениями в группе металлических стентов. Наиболее частые нежелательные явления включали инфаркт миокарда [15 (4%) и 2 (1%) случаев соответственно] и реваскуляризацию целевой бляшки по клиническим показаниям [4 (1%) и 3 (2%) случая соответственно].

Через 1 год для биорезорбируемых скаффолдов, элюирующих эверолимус, были получены схожие с элюирующими эверолимус металлическими стентами результаты оценки комплексных вторичных клинических конечных точек.

## СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА $\leq 30\%$ И $\geq 30\%$ , КОТОРЫМ БЫЛА ВЫПОЛНЕНА ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА (НА ОСНОВАНИИ ГЕРМАНСКОГО РЕГИСТРА ТРАНСКАТЕТЕРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА АОРТАЛЬНОМ КЛАПАНЕ)

### Ключевые слова:

транскатетерная имплантация, аортальный клапан

**Источник:** *Schaefer U., Zahn R., Abdel-Wahab Met. et al. // Am. J. Cardiol. 2015. Vol. 115, N 5. P. 656–653. PMID: 25613664*

В Германии методика транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) быстро развивается. Тяжелое снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) является важным фактором риска неблагоприятных исходов при хирургических вмешательствах на открытом сердце.

Данные из проспективного многоцентрового Германского регистра трансаортальных вмешательств на аортальном клапане были проанализированы на предмет результатов лечения пациентов с тяжелым снижением ФВЛЖ. Были собраны данные по 1432 последовательно включенным пациентам после транскатетерной имплантации аортального клапана. Пациенты были разделены на 2 группы: (А: ФВЛЖ  $\leq 30\%$ ,  $n=169$ , возраст  $79,9 \pm 6,7$  лет,  $\log ES 34,2 \pm 17,8\%$ ; В: ФВЛЖ  $> 30\%$ ,  $n=1263$ , возраст  $82,0 \pm 6,1$  лет,  $\log ES 18,9 \pm 12,0\%$ ), при этом че-



рез 30 дней и через 1 год сравнивали частоту успешного выполнения процедур, функциональный класс по классификации NYHA и качество жизни. Технически успешное выполнение процедуры было достигнуто у 95,9% (А) и 97,6% (В) пациентов. Для выживаемости и функционального класса NYHA через 30 дней в обеих группах были получены прекрасные результаты. Было зарегистрировано существенное улучшение состояния здоровья по оценке самих пациентов (по шкале от 0 до 100 баллов) со значительно большим улучшением в группе А (28 и 19 пациентов,  $p < 0,0001$ ). Тем не менее величины частоты синдрома низкого сердечного выброса (12,3 и 5,9%,  $p < 0,01$ ) и необходимости проведения реанимационных мероприятий (10,4 и 5,6%,  $p < 0,05$ ) были выше в группе А, что являлось причиной более высокой смертности в течение 30 дней (14,3 и 7,2%) и 1 года (33,7 и 18,1%,  $p < 0,001$ ).

В заключение следует отметить, что в регистре терапии в условиях реальной клинической практики была продемонстрирована сравнительно высокая частота успешного выполнения процедур у пациентов с тяжелым снижением ФВЛЖ на фоне раннего улучшения функционального статуса, о чем свидетельствует существенный положительный эффект терапии, несмотря на удвоение смертности после процедуры.

## ВЛИЯНИЕ ИНВАЗИВНОЙ СТРАТЕГИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ $\geq 75$ ЛЕТ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Итальянское исследование терапии острого коронарного синдрома (ОКС) у пожилых пациентов было первым рандомизированным контролируемым исследованием с целью сравнения ранней агрессивной и первоначальной консервативной стратегий ведения пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет с ОКС без подъема сегмента ST. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии существенных преимуществ ранней агрессивной терапии. Задача этого исследования состояла в оценке исходов лечения у пациентов в соответствии с терапией, фактически проводившейся в период госпитализации. В исследование было включено 313 пациентов. Первичная конечная точка была комплексной и включала смерть, инфаркт миокарда, инсульт с функциональными нарушениями и повторную госпитализацию по поводу сердечно-сосудистых осложнений или кровотечения в течение 1 года. Все пациенты, которым во время первичной госпитализации выполнялась коронарная ангиография, определялись как проходившие инвазивную терапию (182 пациента), в то время как все пациенты, которым не выполнялась коронарная ангиография, классифицировались как получавшие лекарственную терапию [группа консервативной терапии (КТ), 131 пациент]. События первичной конечной точки были зарегистрированы у 53 (40,5%) пациентов в группе КТ и 45 (24,7%) пациентов в группе инвазивной терапии [отношение рисков 0,56, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,83,  $p = 0,003$ ]. В группе инвазивной терапии наблюдалась статистически значимо меньшая частота развития инфаркта миокарда (6% по сравнению с 13% в группе КТ; отношение рисков 0,43, 95% ДИ 0,20–0,92,  $p = 0,034$ ), а также меньшая частота смертей и случаев развития инфаркта миокарда в совокупности (14,3% по сравнению с 27,5% в группе КТ; отношение рисков 0,48, 95% ДИ 0,29–0,81,  $p = 0,004$ ). В заключение следует отметить, что в группе инвазивной терапии наблюдалось статистически значимое повышение выживаемости без событий конечной точки, включающей смерть от любой причины, развитие инфаркта миокарда без летального исхода, инсульта с функциональными нарушениями и повторную госпитализацию по поводу сердечно-сосудистых осложнений или кровотечений.

### Ключевые слова:

острый коронарный синдром

**Источник:** Galasso G., De Servi S., Savonitto S. et al. // Am. J. Cardiol. 2015. Vol. 115, N 5. P. 576–580.

**PMID:** 25595527

## СРАВНЕНИЕ МИНИ-СТЕРНОТОМИИ И ПОЛНОЙ СТЕРНОТОМИИ В ХОДЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА С БЕСШОВНЫМ БИОПРОТЕЗОМ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Задача данного исследования заключалась в анализе ранних послеоперационных результатов и 2-летней выживаемости после протезирования аортального клапана (ПАК) с использованием бесшовного биопротеза Perceval (Sorin Biomedica Cardio Srl,

### Ключевые слова:

стернотомия, министернотомия,



аортальный клапан, биопротез

**Источник:** *Dalen M., Biancari F., Rubino A.S., et al. // Ann. Thorac. Surg. 2015. Vol. 99, N 2. P. 524–530.*

**PMID:** 25483001

Salluggia, Italy) при выполнении операции с использованием мини-стернотомии или полной стернотомии.

В это исследование было включено 267 пациентов, которым выполнялось изолированное ПАК с использованием бесшовного биопротеза Perceval с 2007 по 2014 г. в 6 Европейских центрах. Из них 189 (70,8%) пациентам была выполнена мини-стернотомия и 78 полная стернотомия. С целью уменьшения систематической ошибки, обусловленной отбором пациентов, использовали сопоставление по оценке предрасположенности.

В общей популяции пациентов с мини-стернотомией и полной стернотомией смертность в стационаре была равна 1,1 и 2,6%, 2-летняя выживаемость составила 92 и 91% соответственно. В ходе сопоставления по оценке предрасположенности было получено 56 пар со схожими характеристиками и операционным риском. Между группами не выявлено различий с точки зрения таких показателей, как продолжительность наложения аортального зажима (44 мин в обеих группах,  $p=0,931$ ) и искусственного кровообращения (69 и 74 мин,  $p=0,363$ ). Кроме более высоких значений послеоперационных пиковых градиентов (28,1 и 23,3 мм рт.ст.,  $p=0,026$ ) и среднего градиента аортального клапана (15,2 и 11,7 мм рт.ст.,  $p=0,011$ ), в группе мини-стернотомии в когорте, сопоставленной по предрасположенности, не выявлено никаких различий в ранних послеоперационных результатах. Между группами не отмечено различий в смертности в стационаре или 2-летней выживаемости.

ПАК с использованием бесшовного биопротеза Perceval посредством мини-стернотомии – безопасная и воспроизводимая процедура, не сопровождавшаяся увеличением продолжительности наложения аортального зажима или искусственного кровообращения по сравнению с проведением полной стернотомии. Ранние послеоперационные результаты и 2-летняя выживаемость у пациентов, подвергшихся мини-стернотомии и полной стернотомии, были сопоставимы.

## МЕХАНИЗМЫ ТРИКУСПИДАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ГИПОПЛАЗИИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА, КОТОРЫМ ВЫПОЛНЯЛАСЬ ТРИКУСПИДАЛЬНАЯ ВАЛЬВУЛОПЛАСТИКА

### Ключевые слова:

трикуспидальный, восстановление, операция, регургитация, комиссура

**Источник:** *Bautista-Hernandez V., Brown D.W., Loyola H. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014, Vol. 148, N 3. P. 832–838; discussion 838–40. doi: 10.1016/j.jtcvs. 2014.06.044.*

**PMID:** 25129586

Трикуспидальная регургитация – фактор риска заболеваемости и смертности у пациентов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца (СГЛС) при выполнении этапных операций. Данных о механизмах развития трикуспидальной регургитации у пациентов с данной патологией недостаточно. Авторы работы, опубликованной в журнале «The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery», описали собственный опыт проведения восстановительных операций на трикуспидальном клапане, сконцентрировавшись на механизмах трикуспидальной регургитации и соответствующих хирургических методах.

Авторы исследования провели ретроспективный анализ пациентов с СГЛС, которым выполняли трикуспидальную вальвулопластику и создание кровообращения Фонтена, на базе одного медицинского центра с января 2000 по декабрь 2012 г. Оценивали результаты эхокардиографии до и после операции, изучали интраоперационные данные и применяемые хирургические методики.

Всего выполнено 53 операции на трикуспидальном клапане у 35 пациентов с СГЛС, проходящих лечение с помощью этапных операций. Восстановительные операции на трикуспидальном клапане выполняли на втором этапе у 15 пациентов, между вторым и третьим этапами у 4 пациентов, на третьем этапе у 27 пациентов и после третьего этапа у 7 пациентов. Применяли такие хирургические методики, как аннулопластика (38%), пластика переднесептальной комиссуры трикуспидального клапана (66%), репозиция передней папиллярной мышцы (11%), множественная комиссуропластика (9%), пластика заднесептальной комиссуры (9%) и закрытие фенестрации (4%). Основной поток трикуспидальной регургитации в 68% случаев проходил вдоль переднесептальной комиссуры. Все пациенты после проведения операции выжили и были выписаны из стационара. На эхокардиограммах, выполненных перед операцией, кольцо трикуспидального клапана было увеличено в латеральном и переднесептальном направлениях, площадь кольца значительно уменьшилась после проведения восстановительной операции ( $p<0,0001$ ). Кро-



ме того, после выполнения данных операций существенно уменьшилась трикуспидальная регургитация по сравнению с предоперационными показателями, согласно оценке латерального и переднесептального перешейков регургитации. Непосредственно после восстановительной операции статистически значимых изменений систолической функции правого желудочка не наблюдали ( $p=0,17$ ), так же как и на последнем повторном осмотре ( $p=0,52$ ). Пациенты с пролапсом передней створки находились в группе риска худшего исхода, в том числе из-за развития умеренной или выраженной дисфункции правого желудочка ( $p=0,02$ ). Пациенты, которым потребовалось повторное восстановительное хирургическое вмешательство на трикуспидальном клапане, были моложе (6,3 против 28,1 мес,  $p<0,0001$ ) при выполнении им первой операции. Один пациент умер от сердечной недостаточности. По состоянию на момент последнего повторного осмотра отсутствие необходимости в повторной восстановительной операции и выживаемость без трансплантации в обеих группах составила 97%.

Авторы настоящей работы сделали вывод о том, что поток трикуспидальной регургитации наиболее часто исходит из области переднесептальной комиссуры. Часто развиваются дилатация кольца клапана и пролапс передней створки клапана. Пролапс передней створки клапана до операции ассоциировался с худшим прогнозом. Аннулопластика, закрытие преднесептальной комиссуры и репозиция передней папиллярной мышцы эффективны как в краткосрочном, так и в среднесрочном периоде в данной популяции пациентов.

## РИСКИ И ПРЕИМУЩЕСТВА ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ С ПОМОЩЬЮ УСТАНОВКИ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЯТОРА У ДЕТЕЙ: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ВРЕМЕНИ

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД), применяемые для предотвращения внезапной остановки сердца у детей, обеспечивают необходимое лечение у 25% пациентов, однако при их использовании значительно возрастает частота несвоевременных разрядов и иных осложнений, связанных с работой прибора. ИКД, установленные с целью вторичной профилактики, чаще обеспечивают необходимую терапию по сравнению с ИКД, установленными с целью первичной профилактики. Авторы работы, опубликованной в журнале «Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology», исследовали детей, которым были установлены ИКД с целью первичной профилактики. Изучали частоту возникновения побочных эффектов и нанесения необходимых импульсов в зависимости от времени.

Ретроспективно изучили 140 пациентов в возрасте младше 21 года (медиана – 15 лет), которым с целью первичной профилактики впервые были установлены ИКД в детской больнице Бостона в 2000–2009 гг. Ученые проанализировали демографические характеристики и время до генерации первого необходимого разряда, побочные эффекты (в том числе несвоевременные разряды, дефекты отведения, необходимость повторного вмешательства и осложнения), замену батареи питания и данные последующего наблюдения.

В течение периода последующего наблюдения длительностью в 4 года необходимый разряд генерировался у 19% пациентов, а первичные нежелательные явления (исключая смерть или трансплантацию) развились у 36% пациентов. Риск смерти или трансплантации составлял около 1% в год и не был связан с получением необходимой терапии. Анализ условной выживаемости показал, что частота необходимой терапии и возникновения побочных эффектов снизилась вскоре после имплантации, но в период последующего наблюдения нежелательные явления возникали чаще, чем генерация необходимого импульса.

Авторы сделали вывод о том, что имплантация ИКД в данной группе пациентов привела к возникновению нежелательных явлений в 36% случаев, в 19% случаев произошло нанесение необходимого импульса. Как частота первого необходимого импульса, так и частоты связанных с устройством нежелательных явлений снижались с увеличением периода последующего наблюдения после установки ИКД. Это позволило сделать вывод о том, что показания к продолжительной терапии при помощи ИКД в педиатрии с целью первичной профилактики могут быть пересмотрены после периода неприменения.

### Ключевые слова:

аритмия, смерть, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, педиатрия

**Источник:** DeWitt E. S., Triedman J. K., Cecchin F. et al. // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2014. Vol. 7, N 6. P. 1057–1063. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001569.

**PMID:** 25262116



## РЕЦЕПТОРЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ В СЕРДЦЕ: ВЫВОДЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ТРАНСГЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

**Ключевые слова:**  
альдостерон,  
глюкокортикоид,  
сердечно-  
сосудистый, рецептор,  
минералокортикоид  
**Источник:** *Young M.J.,  
Rickard A.J. et al. //*  
*J. Endocrinol.* 2015.  
Vol. 224, N 1. P. 1–13.  
doi: 10.1530/  
JOE-14-0471.  
**PMID:** 25335936

Клиническое значение сердечно-сосудистых заболеваний трудно переоценить. Аналогично важность соотношения цена/эффективность при лечении сердечной недостаточности – важный вопрос в условиях старения населения и роста заболеваемости метаболическими расстройствами в мире. Терапия, мишенью которой являются рецепторы минералокортикоидов, – это лечение сердечной недостаточности, отвечающее современным стратегиям, при котором применяются новые препараты, обладающие кардиопротекторным действием, но с меньшим числом побочных эффектов в сравнении с существующими препаратами. Известно, что активация минералокортикоидных рецепторов в сердечно-сосудистой системе способствует развитию воспаления и фиброза в тканях и негативно влияет на функцию сердца и исходы у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Блокада минералокортикоидных рецепторов при помощи используемых в настоящее время антагонистов (спиронолактон и эплеренон) оказывает значимый кардиопротекторный эффект в клинических и экспериментальных условиях. Несмотря на то что механизмы развития воспаления, фиброза и нарушения функции, связанные с активацией минералокортикоидных рецепторов, находится на стадии изучения, в серии недавних исследований линий мышей, либо не имеющих гена NR3C2-рецепторов минералокортикоидов, либо со сверхэкспрессией генов рецепторов минералокортикоидов, было получено много новой информации о роли рецепторов минералокортикоидов в патогенезе сердечно-сосудистой патологии и регуляции артериального давления. Определение специфического значения внутриклеточной сигнализации рецепторов минералокортикоидов в сердце и сосудах для выявления ключевых путей минералокортикоид-зависимого ответа – важный шаг к получению кардиоселективных препаратов. Цель настоящего обзора – обсудить новые достижения в этой области, полученные в результате исследования мышей, не имеющих рецепторов минералокортикоидов, и иных специализированных трансгенных моделей, а также их клиническую значимость.

## НЕСВОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА В ЯПОНИИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ОПИСАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Ключевые слова:**  
инфекционный,  
эндокардит,  
диагностика, задержка,  
прогноз  
**Источник:** *Fukuchi T.,  
Iwata K., Ohji G. //*  
*Medicine (Baltimore).*  
2014. Vol. 93, N 27.  
P. 237.  
doi: 10.1097/  
MD. 0000000000000237  
**PMID:** 25501088

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – заболевание, характеризующееся тяжелым течением и высокой летальностью, которые возрастают при несвоевременной диагностике. Авторы работы исследовали методы диагностики ИЭ в Японии, акцентируя внимание на причинах и последствиях несвоевременной диагностики. Они провели ретроспективное исследование 82 пациентов с установленным диагнозом ИЭ в университетской клинике г. Кобе с 1 апреля 2008 г. по 31 марта 2013 г. Авторы изучили истории болезни пациентов, выявив данные о вызвавших заболевание патогенах, нерациональном использовании антибиотиков, предшествующем постановке диагноза, наличие факторов риска ИЭ, специальности врача, лечившего пациента до постановки диагноза и времени до постановки диагноза. Первичной конечной точкой исследования являлся летальный исход в течение 180 дней. Кроме того, исследователи качественно и количественно проанализировали случаи задержки диагностики и предположили ее причины и последствия. В ходе данного анализа изучены данные 82 пациентов, средний возраст которых составил 61±14,5 лет. У 50% пациентов были известны факторы риска развития ИЭ, такие как протезированный клапан сердца (10), клапанный порок сердца (21), врожденный порок сердца (3), кардиомиопатия (2). Медиана продолжительности периода до постановки диагноза составила 14 дней (от 2 дней до 1 года). Нерациональное назначение антибиотиков, предшествующее постановке диагноза, выявили у 65% пациентов (53). В 40% случаев возбудителем ИЭ был *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный у 20 пациентов, метициллин-резистентный у 13 пациентов), в 32% случаев – *Streptococcus viridans* и *Streptococcus bovis*, у 28% пациентов не удалось выявить возбудителя или обнаружили иные микроорганизмы (*CNS 5, Corynebacterium 3, Cardiobacterium 1, Candida 1*). Такие врачебные специальности, как терапевт (15) и ортопед (13), были связаны с задержкой диагностики. В период последующего наблюдения умерли

10 (12%) пациентов, из них 8 ранее нерационально назначали антибиотикотерапию. Авторы настоящего обзора обнаружили значительные задержки диагностике ИЭ в Японии. Часто выявляли нерациональное назначение антибиотиков, которое может быть связано с плохим прогнозом. Необходимо усовершенствование качества оказания медицинской помощи для более раннего диагностирования ИЭ.

## ЭЗЕТИМИБ КАК ДОПОЛНЕНИЕ К СТАТИНОТЕРАПИИ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

**Состояние проблемы.** Терапия статинами снижает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и риск кардиоваскулярных событий, но неизвестно влияние эзетимиба как гипополипемического препарата, ингибитора абсорбции холестерина в тонком кишечнике на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Материал и методы.** Проведено двойное слепое рандомизированное исследование, в которое включили 18 144 пациента, госпитализированных с острым коронарным синдромом в течение предшествующих 10 дней, а также имевших уровень ХС-ЛПНП от 50 до 100 мг/дл (1,3–2,6 ммоль/л) при условии приема липидснижающей терапии или от 50 до 125 мг/дл (1,3–3,2 ммоль/л), если больной не получал гипополипемическую терапию. Комбинация симвастатина 40 мг и эзетимиба 10 мг (симвастатин – эзетимиб – 1-я группа) сравнивалась с симвастатином 40 мг и плацебо (симвастатин монотерапия – 2-я группа). Первичная конечная точка включала смерть от сердечно-сосудистых событий, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, требующую повторную госпитализацию, коронарную реваскуляризацию ( $\geq 30$  дней после рандомизации) или нефатальный инсульт. Средний период наблюдения составил 6 лет.

**Результаты.** Средний уровень ХС-ЛПНП за период наблюдения составил 53,7 мг/дл (1,4 ммоль/л) в группе симвастатина–эзетимиба и 69,5 мг/дл (1,8 ммоль/л) в группе симвастатина монотерапии ( $p < 0,001$ ). Частота первичной конечной точки по методу Каплана–Мейера в течение 7 лет составила 32,7% в 1-й группе и 34,7% во 2-й группе (различия в абсолютном риске 2%; отношение рисков 0,936; 95% доверительный интервал, 0,89–0,99,  $p = 0,016$ ). Частота поражения мышц, печени, желчного пузыря была сопоставима в обеих группах.

**Заключение.** Таким образом, добавление эзетимиба к статинотерапии сопровождается снижением уровня ХС-ЛПНП и улучшением сердечно-сосудистых исходов. Более того, достижение целевых значений уровня ХС-ЛПНП способствует дополнительному уменьшению сердечно-сосудистого риска.

**Источник:** Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al. // New. Engl. J. Med. 2015, Jun 18. Vol. 372, N 25. P. 2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489. PMID: 26039521

## ВОЗДУХ ПРОТИВ КИСЛОРОДА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

**Состояние проблемы.** Кислород обычно назначается пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST несмотря на предшествующие исследования, которые предполагали возможное усиление повреждения миокарда в результате коронарной вазоконстрикции и повышения оксидативного стресса.

**Методы и результаты.** Проведено мультицентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее дополнительное назначение оксигенотерапии (8 л/мин) и терапию без дополнительного назначения кислорода у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, диагностированного медработником по 12-канальной ЭКГ. Из 638 рандомизированных пациентов 441 имел подтвержденный инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и прошел первичную конечную точку анализа. Первичная конечная точка была размером инфаркта миокарда, оцененным по уровню сердечных энзимов (тропонин I и креатинкиназа). Вторичная конечная точка включала повторный инфаркт миокарда, сердечную аритмию и размер инфаркта миокарда, определенный по магнитной резонансной томографии через 6 мес. Значение пикового тропонина было одинаковым в кислородной и бескислородной группе (57,4 против 48,0 мкг/л; соотношение 1,20; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,92–1,56;  $p = 0,18$ ). Было выявлено значимое повышение пикового значения креатинкиназы в кислородной группе в сравнении с бескислородной группой (1948 против 1543 U/L; значения соотношения 1,27; 95%

**Ключевые слова:** подъем сегмента ST, инфаркт миокарда, кислород  
**Источник:** Stub D., Smith K., Bernard S. et al. // Circulation. 2015, Vol. 131, N 24. P. 2143–2150. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014494. PMID: 26002889

ДИ 1,04–1,52;  $p=0,01$ ). Присутствовало повышение частоты повторного инфаркта миокарда в кислородной группе в сравнении с бескислородной группой (5,5% против 0,9%;  $p=0,006$ ) и увеличение частоты возникновения сердечной аритмии (40,4% против 31,4%;  $p=0,05$ ). Через 6 мес в кислородной группе было выявлено увеличение размера инфаркта миокарда по магнитной резонансной томографии ( $n=139$ ; 20,3 против 13,1 г;  $p=0,04$ ).

**Заключение.** Дополнительная оксигенотерапия без наличия гипоксии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST может усиливать раннее миокардиальное повреждение и может ассоциироваться с большим размером инфаркта миокарда, определенным через 6 мес.

## ЦЕНТРАЛЬНЫЙ АРТЕРИОВЕНОЗНЫЙ АНАСТОМОЗ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (ROX\* CONTROL HTN): РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Источник:** Lobo M.D., Sobotka P.A., Stanton A. et al. // Lancet. 2015, Vol. 385, N 9978. P. 1634–1641. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62053-5. PMID: 25620016

\* ROX представляет собой имплантируемое устройство размером с канцелярскую скрепку, которое предназначено для создания шунта между артерией и веной.

**Состояние проблемы.** Гипертоническая болезнь способствует кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Мы оценили безопасность и эффективность имплантируемого устройства, предназначенного для создания центрального артериовенозного анастомоза между подвздошной артерией и веной, которое изменяет механические свойства артерий и тем самым уменьшает кровяное давление у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией.

**Материал и методы.** В открытое мультицентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование с октября 2012 г. по апрель 2014 г. были включены пациенты, имевшие исходное офисное систолическое артериальное давление (САД) 140 мм рт.ст. или выше и среднее амбулаторное САД в дневное время 135 мм рт.ст. или выше и диастолическое давление 85 мм рт.ст. или выше, несмотря на антигипертензивную терапию. Пациенты были рандомизированы на равные группы 1:1, пациентам 1-й группы в дополнение к антигипертензивной терапии имплантировали устройство, предназначенное для создания шунта между подвздошной артерией и веной, а пациенты 2-й получала только антигипертензивную терапию (группа контроля). Первичной конечной точкой было значимое снижение от исходного уровня офисного и 24-часового амбулаторного систолического артериального давления в течение 6 мес. Анализ модифицировался в зависимости от цели лечения (все пациенты закончили 6-месячный период наблюдения). Данное исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov под номером NCT01642498

**Результаты.** 83 (43%) пациента из 195, прошедших скрининг, были разделены на 2 группы: 1-я – группа хирургического лечения с созданием артериовенозного анастомоза ( $n=44$ ) и 2-я – медикаментозного лечения ( $n=39$ ). Пациенты 1-й группы демонстрировали снижение САД на 26,9 ( $SD$  23,9) мм рт.ст. (средние офисные цифры) ( $p<0,0001$ ) по сравнению с 3,7 (21,2) мм рт.ст. у 39 пациентов 2-й группы ( $p=0,31$ ). Среднее САД за 24 ч в 1-й группе снилось на 13,5 (18,8) мм рт.ст. ( $p<0,0001$ ), а во 2-й – на 0,5 (15,8) мм рт.ст. Имплантация артериовенозного устройства была ассоциирована с поздним унилатеральным стенозом подвздошной вены у 12 (29%) из 42 пациентов, которым потребовались венопластика или стентирование.

**Заключение.** Артериовенозный анастомоз приводит к значимому снижению АД и, как следствие, осложнениям со стороны органов-мишеней. Этот подход может быть использован в качестве дополнительной терапии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАБИГАТРАНА И РИВАРОКСАБАНА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ДИАЛИЗЕ

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, дабигатран,

**Состояние проблемы.** Дабигатран и ривароксабан являются двумя новейшими пероральными антикоагулянтами прямого действия, одобренными для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий. Оба лекарственных средства элиминируются почками, по-

этому при низкой почечной функции требуется избегать назначения данных препаратов или корректировать их дозировку. В данном исследовании изучали использование дабигатрана и ривароксабана у пациентов, получающих диализ, которым не рекомендуется назначение данных препаратов.

**Материал и методы.** Используя перспективные данные базы Fresenius Medical Care North America, среди пациентов, получающих диализ более чем в 1500 клиник США, для назначения дабигатрана, ривароксабана и варфарина были отобраны 29 977 пациентов с фибрилляцией предсердий и терминальной стадией почечной болезни, находящихся на диализе. Клинические исходы у пациентов, лечившихся каждым из указанных трех препаратов, включали учащение кровотечений, инсульты, артериальную эмболию. Для оценки с поправкой на риск показателя госпитализации или смерти в результате кровотечения была выполнена регрессия Пуассона.

**Результаты.** Первое назначение дабигатрана у пациента на диализе состоялось через 45 дней после получения разрешения FDA на использование у данного препарата, а для ривароксабана этот срок составил 161 день. Использование обоих препаратов неуклонно возрастало и составило 5,9% от всех диализных пациентов, получающих любой антикоагулянт. Несмотря на снижение клиренса у больных с тяжелой почечной дисфункцией, 15,3% диализных пациентов, принимавших дабигатран, получали полную дозу препарата (150 мг дважды в день), в то же время полную дозу ривароксабана (20 мг один раз в день) получали 32,1% пациентов из общего числа получавших ривароксабан.

Скорректированные с учетом риска коэффициенты госпитализации или смерти в результате кровотечения составили 1,48 (95%, ДИ=1,21–1,81) для дабигатрана и 1,38 (95%, ДИ=1,03–1,83) для ривароксабана по сравнению с применением варфарина. С учетом риска коэффициент смерти в результате кровотечения был повышен у пациентов, принимавших дабигатран (1,78, 95% ДИ=1,18–2,68) и ривароксабан (1,71, 95% ДИ=0,94–3,12), по сравнению с пациентами, получавшими варфарин.

**Заключение.** Пациентам с фибрилляцией предсердий, получающим диализ, все чаще назначаются дабигатран и ривароксабан, даже когда их применение противопоказано. Использование этих препаратов связано с повышенным риском геморрагических осложнений по сравнению с терапией варфарином у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и фибрилляцией предсердий.

диализ, ривароксабан, варфарин

**Источник:** Chan K.E., Edelman E.R., Wenger J.B. et al. // *Circulation*. 2015, Vol. 131, N 11. P. 972–979. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113.

**PMID:** 25595139

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СОСУДИСТОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И МУЛЬТИТЕРРИТОРИАЛЬНЫЙ МАСШТАБ СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА В СРЕДНЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЕ. ИССЛЕДОВАНИЕ PESA (PROGRESSION OF EARLY SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS)

Приведенные данные описывают наличие, распространенность и степень пораженности субклиническим атеросклерозом в популяции среднего возраста.

**Методы и результаты.** В исследование PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) перспективно было включено 4184 асимптомных пациентов от 40 до 54 лет (средний возраст 45,8 лет, 63% мужчины) для оценки выраженности атеросклероза в каротидных артериях, абдоминальной аорте и илеофemorальном бассейне с помощью двух- или трехмерной ультразвуковой диагностики и кальцификации коронарных артерий с помощью компьютерной томографии. Степень субклинического атеросклероза, который определяли как бляшку или кальцификацию  $\geq 1$  коронарных артерий, классифицировали как фокальную (1 участок поражения), промежуточную (2–3 участка поражения) или генерализованную (4–6 участков) после исследования каждого сосудистого бассейна (правых/левых каротидных артерий, аорты, правых/левых илеофemorальных и коронарных артерий). Субклинический атеросклероз присутствовал у 63% участников (71% мужчин, 48% женщин). Промежуточный и генерализованный атеросклероз был обнаружен в 41% случаев. Атеросклеротические бляшки чаще всего встречались в илеофemorальном (44%), затем в каротидном (31%) бассейнах, тогда как кальцификация коронарных артерий присутствовала в 18% случаев. Среди участников с низким 10-летним риском по Framingham Heart Study (FHS) субклиническое течение болезни было обнаружено в 58% случаев, с промежуточным или генерализованным в 36% случаев. Когда долгосрочный риск был оценен

**Ключевые слова:**

атеросклероз, эпидемиология, мультidetекторная компьютерная томография, популяция, оценка риска, ультразвуковая эхография

**Источник:** Fernandez-Friera L., Peñalvo J.L., Fernandez-Ortiz A. et al. // *Circulation*. 2015, Vol. 131, N 24. P. 2104–2113. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310.

**PMID:** 25882487



(30-летний риск FHS), 83% участников высокого риска имели атеросклероз, который в 66% классифицировался как промежуточный или генерализованный.

**Заключение.** Субклинический атеросклероз был крайне распространен в данной средневозрастной когорте, почти половина участников которой была расценена как имеющая промежуточный или генерализованный атеросклероз. Большинство участников высокого риска по FHS имела субклиническое течение болезни, впрочем, распространенность атеросклероза также значимо присутствовала и у участников с низким риском, предполагая необходимость дополнительной оценки методами визуализации для диагностики и профилактики.

## ДЛИТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

**Источник:** *Hayward R.A., Reaven P.D., Wiitala W.L. et al. // New Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. P. 2197–2206. doi: 10.1056/NEJMoa1414266. PMID: 26039600*

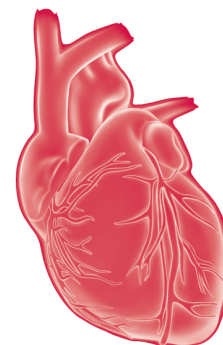
**Состояние проблемы.** Исследование The Veterans Affairs Diabetes Trial показало, что интенсивное снижение уровня глюкозы в сравнении со стандартной терапией незначительно снижает частоту сердечно-сосудистых событий среди 1791 ветеранов войн (средний период наблюдения – 5,6 лет). Мы решили расширить период наблюдения пациентов, включенных в исследование.

**Методы.** После завершения клинических испытаний мы обратились к участникам, используя центральные базы данных, чтобы определить число вмешательств, госпитализаций и смертность (полная когорта с последующим наблюдением 92,4% участников). Большинство участников согласилось предоставить дополнительные данные с помощью ежегодных обследований и периодических осмотров (когорта выживших с последующим наблюдением 77,7% пациентов). Первичная конечная точка включала первичное основное сердечно-сосудистое событие (острое состояние ишемической болезни сердца, инсульт, новый случай застойной сердечной недостаточности или ухудшение текущей, ампутация конечности по поводу гангрены или смерть вследствие сердечно-сосудистых заболеваний). Вторичная конечная точка – смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от всех событий.

**Результаты.** Различия в уровне гликированного гемоглобина между группой интенсивной и стандартной терапией составили в среднем 1,5% в ходе исследования (6,9% против 8,4%), к тому же отмечалось уменьшение данного параметра от 0,2 до 0,3% в течение 3 лет после окончания исследования. За период наблюдения 9,8 лет интенсивная терапия сопровождалась значительным снижением первичной конечной точки по сравнению со стандартной терапией (отношение рисков (ОР) 0,83; 95% доверительный интервал (ДИ), 0,7–0,99,  $p=0,04$ ), с абсолютным снижением риска на 8,6 больших сердечно-сосудистых событий на 1000 человеко-лет, но не уменьшала сердечно-сосудистую смертность (ОР 0,88; 95% ДИ, 0,64–1,2,  $p=0,42$ ). Не отмечалось снижения и общей смертности (ОР для группы интенсивной терапии 1,05; 95% ДИ, 0,89–1,25,  $p=0,54$ , период наблюдения 11,8 лет).

**Заключение.** В результате почти 10-летнего наблюдения пациентов с сахарным диабетом типа 2 в группе интенсивного контроля глюкозы за 5,6 и 8,6 лет было отмечено меньше случаев основных сердечно-сосудистых осложнений на 1000 человеко-лет по сравнению с группой стандартной терапии, однако увеличения общей выживаемости в ходе исследования не выявлено.

# Механическая поддержка кровообращения и роль устройств механической поддержки левого желудочка в лечении сердечной недостаточности



**А. МакЛарти**

Отделение кардиоторакальной хирургии университета Стоуни-Брук, Стоуни-Брук, Нью-Йорк, США

Сердечная недостаточность в Соединенных Штатах Америки носит эпидемический характер – ее распространенность превышает 5 млн человек. Этот диагноз несет в себе 50% риск смерти в течение 5 лет, что превышает смертность при многих видах рака. Трансплантация сердца – «золотой стандарт» лечения конечной стадии сердечной недостаточности, не отвечающей на максимально возможную лекарственную терапию, – не может удовлетворить потребности населения, так как вследствие ограниченного количества доноров в США ежегодно выполняется не более 2000 пересадок сердца. Устройства – модуляторы левого желудочка возникли как жизнеспособный вариант моста к трансплантации и как метод окончательного лечения.

**Ключевые слова:**  
механическая поддержка кровообращения, устройство для поддержки работы желудочков, сердечная недостаточность

## Mechanical circulatory support and the role of LVADs in heart failure therapy

*A. McLarty*

Division of Cardiothoracic Surgery, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA

Heart failure is epidemic in the United States with a prevalence of over 5 million. The diagnosis carries a mortality risk of 50% at 5 years rivaling many diagnoses of cancer. Heart transplantation, long the «gold standard» treatment for end stage heart failure unresponsive to maximal medical therapy falls way short of meeting the need with only about 2,000 transplants performed annually in the United States due to donor limitation. Left ventricular devices have emerged as a viable option for patients as both a bridge to transplantation» and as a final «destination therapy».

**Clinical Medicine Insights. Cardiology. 2015; Vol. 9 (S2): 1–5. doi: 10.4137/CMC. S19694**

**Keywords:**  
mechanical circulatory support, ventricular assist device, heart failure

## Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность (СН) остается одной из значимых проблем здравоохранения в Соединенных Штатах Америки. Число людей, страдающих этим заболеванием, превышает 5,8 млн человек в США и 23 млн человек во всем мире. Ежегодные расходы, связанные с СН, в США превышают 39 млрд долларов [1]. Несмотря на современное медикаментозное лечение и применяющееся в настоящее время комбинированное лечение β-блокаторами, диуретиками и АПФ-блокаторами/блокаторами ангиотензиновых рецепторов, диагноз СН все еще влечет за собой 39% смертность в течение одного года и 50% смертность в течение 5 лет [2], что превышает уровень смертности при многих видах рака. При повторных поступлениях вследствие обострения СН прогноз выживаемости ухудшается [3]. В связи с этим была разработана процедура трансплантации сердца, и с момента первой трансплантации, про-

веденной в 1967 г., вместе с применением эффективных иммуносупрессоров она стала «золотым стандартом» лечения конечной стадии СН с 90% выживаемостью в течение одного года и 82% выживаемостью в течение 3 лет [4]. Однако количество трансплантаций сердца, производимых во всем мире, не превышает 4000 трансплантаций в год из-за ограниченной доступности донорских сердец, что подвергает риску смерти тысячи людей. Кроме того, среднее время, проводимое в листе ожидания трансплантации, очень велико, и смертность во время пребывания в листе достигает 45%.

## Развитие устройств механической поддержки

В связи со всем вышесказанным врачи давно пытаются найти альтернативные способы механической под-

держки не справляющегося со своей функцией сердца. В 1966 г. DeBakey сообщил о первом успешном применении устройства для поддержки работы желудочков (VAD [ventricular assist device]) для поддержания работы сердца после кардиотомии [5]. Первое исследование, финансировавшееся Национальным институтом здравоохранения (NIH), было проведено в 1978 г. История вопроса говорит о неуклонном движении в сторону миниатюризации имплантируемых устройств, поддерживающих работу сердца. Первое имплантируемое VAD было установлено в 1991 г. [6]. Промышленность была полноправным партнером в разработке устройств, и в 2001 г. HeartMate XVE было одобрено FDA как первое имплантируемое VAD для применения в качестве моста к трансплантации (BTT).

Результаты его применения оказались такими обнадеживающими, что возник вопрос о применимости метода у пациентов, не подходящих для трансплантации сердца. Эта гипотеза была проверена в проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании REMATCH, в котором результаты имплантации HM XVE сравнивались с результатами оптимального медикаментозного лечения пациентов, не рассматривавшихся в качестве кандидатов на трансплантацию сердца [7]. У пациентов, которым было имплантировано VAD, выживаемость через 1 год увеличилась на 50%. VAD как форма постоянного или окончательного лечения были одобрены FDA в 2003 г. [8]. Современные показания к имплантации устройств для поддержки левого желудочка (LVAD) в качестве окончательного лечения включают пациентов с (1) сердечной недостаточностью 4-го класса по классификации NYHA, (2) получавших оптимальную медикаментозную терапию в течение 6 из последних 9 мес, (3) с ожидаемой продолжительностью жизни, превышающей 2 года, и (4) не являющихся кандидатами на трансплантацию сердца.

Этот метод лечения был революционным, но длительность функционирования устройства не превышала 18 мес из-за ограниченного срока функционирования подшипников, а также впускного и выпускного клапанов [9]. В связи с этим потребовались значительные изменения в конструкции устройства. Концепция непрерывно действующего динамического насоса была предложена и разработана в 1988 г. после встречи кардиохирургов из Бэйлорского медицинского колледжа с инженерами NASA. Первая имплантация человеку VAD MicroMed DeBakey Noop была произведена в Германии в 1998 г., и это было первой имплантацией VAD с непрерывным потоком крови человеку [10]. Существовавшие ранее опасения о несовместимости физиологии человека с отсутствием пульсации были отброшены после получения результатов работ, проведенных сначала *in vitro*, а затем *in vivo* и продемонстрировавших сохранение церебральной, почечной и висцеральной перфузии при имплантации VAD с непрерывным потоком [11, 12].

Thoratec HeartMate 2 (HM 2) VAD было первым насосом с непрерывным аксиальным потоком, одобренным FDA для применения сначала как мост к трансплантации в 2008 г., а затем, в 2010 г., как окончательное лечение. У этой революционной конструкции один рубиновый

подшипник и нет клапанов, а испытания *in vitro* говорили о том, что устройство могло работать продолжительное время без механических поломок. Надежды оправдались в клинической практике: наибольшая выживаемость в США после имплантации оригинального устройства HM 2 превысила 9 лет [13]. Этот меньший по размеру, но дольше работающий насос оказал чрезвычайное воздействие на выживаемость и результаты лечения: выживаемость после имплантации HM 2 VAD в настоящее время превышает 80%, что делает его первой жизнеспособной альтернативой трансплантации сердца [14].

Конкуренция служит для стимулирования рынка. Около 2005 г. австралийская компания разработала имеющее центробежный непрерывный насос устройство HeartWare или HVAD. Оно было достаточно маленьким, а его размещение во внутривентрикулярном пространстве облегчало хирургическое вмешательство при установке. После того как в 2012 г. FDA разрешила его применение в Соединенных Штатах Америки в качестве моста к трансплантации, HVAD быстро стало популярной альтернативой HM2 [15].

## Отбор пациентов

INTERMACS (Межведомственный регистр устройств механического поддержания кровообращения) – спонсируемая Национальным институтом сердца, легких и крови (NHLBI) база данных, отражающая партнерство между NHLBI, FDA и центрами служб Medicaid и Medicare. С 2006 по 2010 г. в эту базу данных было внесено свыше 12 000 пациентов, которым устанавливали одобренные FDA устройства длительного механического поддержания кровообращения [16]. С течением времени это позволило проанализировать работу насосов и оценить результаты лечения пациентов. Важно, что статус в базе данных INTERMACS использовался для классификации пациентов по степени тяжести СН. Система классификации представлена ниже по категориям:

- INTERMACS 1 – критический кардиогенный шок;
- INTERMACS 2 – прогрессирующее снижение функции на фоне введения инотропных препаратов;
- INTERMACS 3 – стабильное состояние, но необходимо введение инотропных препаратов;
- INTERMACS 4 – наблюдаются симптомы в покое, но пациент находится дома;
- INTERMACS 5 – непереносимость нагрузки;
- INTERMACS 6 – ограниченная переносимость нагрузки;
- INTERMACS 7 – симптомы, соответствующие классу 3 NYHA.

Анализ результатов по категориям INTERMACS помог сформировать современные тенденции применения имплантируемых устройств [17]. Пациенты категории 1 плохо реагировали на имплантацию длительно работающих устройств в экстремальных ситуациях. В настоящее время эти пациенты, как правило, получают кратковременную механическую поддержку кровообращения, например, экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) или имплантацию насоса Impella. После устой-



чивой стабилизации состояния пациентов переводят на более длительную поддержку. В целом, большинство пациентов с имплантированными устройствами попадают в категории 2 и 3. В настоящее время проводят исследования по оценке полезности более ранней имплантации устройства менее тяжелым пациентам (категории 6 и 7), например, исследование REVIVE-IT [18]. Были разработаны рекомендации, предоставляющие основу для оценки пациентов на возможность имплантации, подготовку и уход за ними [19].

## Операционная техника

Традиционная операционная техника включает следующие этапы:

- срединная стернотомия;
- создание субдиафрагмального кармана (только для НМ 2);
- канюлирование для сердечно-легочного шунтирования (СЛШ);
- создание анастомоза выносящего тракта графта с боковой стенкой восходящей аорты;
- запуск СЛШ;
- перфорация верхушки левого желудочка и установка приточной канюли в левом желудочке;
- туннелирование и фиксация привода;
- подсоединение вносящего/выносящего трактов насоса и удаление воздуха из сердца;
- отсоединение от СЛШ;
- запуск насоса с инотропной поддержкой.

Наиболее значительным периоперационным осложнением после имплантации LVAD является правожелудочковая недостаточность (ПЖН), поэтому огромное внимание уделяется оптимизации и сохранению функции правого желудочка. Было разработано несколько балльных систем оценки риска послеоперационной ПЖН и ряд клинических факторов: МНО, уровень белка, функциональные печеночные тесты, почечная функция и необходимость инотропной поддержки были определены как возможные показатели неблагоприятного прогноза [20, 21]. При тщательном отборе и подготовке пациентов тяжелая ПЖН, требующая имплантации VAD для правого желудочка (RVAD) уже сейчас в учреждении, в котором проводилось исследование, встречается достаточно редко. Строгие критерии, используемые до операции, включают диурез до уровня центрального венозного давления менее 15 и, при необходимости, инотропную поддержку по результатам гемодинамических измерений при катетеризации правых отделов сердца. Это уменьшает застойные явления в печени и внепочечную уремию, возникающие вследствие обострения сердечной недостаточности. Трикуспидальная регургитация устраняется интраоперационно с помощью аннулопластики трикуспидального клапана (ТКА) в том случае, если она оценивается как более чем умеренная, а также отсутствует открытое овальное окно. Существуют некоторые разногласия о том, нужно ли выполнять ТКА во время имплантации LVAD. Результаты некоторых исследований говорят о том, что ТКА

облегчает послеоперационный отказ от инотропной поддержки правого желудочка, но не улучшает выживаемость [22]. Результаты других исследований говорят о худших результатах и меньшей выживаемости при добавлении ТКА к процедуре LVAD [23]. Многие хирурги соглашались с тем, что при использовании метода, включающего стернотомию, добавление ТКА немного увеличивает общую смертность при выполнении процедуры. При использовании торакотомии или если операция проводится на работающем сердце, добавление к процедуре ТКА не считается критическим. Обычно сердце не останавливают, если не требуется особого вмешательства при значительной аортальной регургитации или стенозе митрального клапана. При аортальной недостаточности, большей, чем легкая, проводится замена аортального клапана биологическим искусственным клапаном или пластика аортального клапана [24, 25] во избежание усиления недостаточности аортального клапана, его развития в результате СН и неэффективной поддержки имплантируемым устройством.

Введение инотропных препаратов начинается до отключения СЛШ, применяются, в частности, милринон, добутамин и/или адреналин. При необходимости производится ингаляция закиси азота, затем, через 24–48 ч, в зависимости от переносимости процедуры, ингаляцию быстро прекращают. Скорость вращения насоса подбирают под ЭхоКГ контролем. Следует проявлять осторожность и не увеличивать мощность насоса слишком быстро, чтобы не сместить межжелудочковую перегородку влево и не вызвать ПЖН. В последние годы были описаны альтернативные методы проведения имплантации, в том числе имплантация на работающем сердце [26] и имплантация с проведением торакотомии, что избавляет пациентов от стернотомии [27].

## Послеоперационный уход

В целом, продолжительность госпитализации снижается. В блоке интенсивной терапии непосредственно после операции пациенту прекращают введение ингаляционных препаратов, проводят инотропную поддержку и экстубацию. Ранняя мобилизация и подвижность способствуют восстановлению, необходимы ежедневные физические упражнения. Питание также критически важно; пациентов, неспособных питаться самостоятельно сразу после операции, начинают кормить энтерально. После имплантации устройства необходимо проводить антикоагулянтное и антиагрегантное лечение. Во многих центрах до того момента, как уровень МНО достигнет 2–3 под действием кумадина, используется гепарин. В практике отслеживают уровни ЛПНП и гаптоглобина для оценки гемолиза. Обучение обращению с LVAD также критически важно, а достижение комфортности и хорошей осведомленности о сигналах тревоги и принадлежностях необходимо до выписки домой или на реабилитацию. Особое значение имеет уход за приводом; во время смены повязок должна соблюдаться стерильность. Пациенты не должны выписываться до того, как они и люди, ухаживающие за ними, обучатся этому.



## Амбулаторное лечение

Пациенты первоначально наблюдаются в амбулаторном центре еженедельно для подтверждения заживления раны, анализа антикоагулянтного лечения и контроля соблюдения схемы лекарственного лечения. В конце концов пациента переводят на наблюдение, в рамках которого он должен являться на визит к врачу 1 раз в 1–2 мес. В модели Shared Care (совместный уход) амбулаторное лечение совместно осуществляют группа врачей и центр, производивший имплантацию. В конце концов ожидается, что пациент возвратится к нормальному стилю жизни, насколько это возможно. Данные о качестве жизни накапливаются для уверенности в том, что пациент получает всю пользу проведенного лечения.

## Осложнения, характерные только для VAD

Так как опыт работы с VAD увеличивается, появляются данные о новых осложнениях его имплантации. Понимание и лечение этих осложнений, уникальных для LVAD, полезно для накопления опыта. Авторы отмечают:

- желудочно-кишечные кровотечения;
- тромбоз насоса;
- инфицирование привода;
- поздняя аортальная недостаточность;
- поздняя правожелудочковая недостаточность.

Желудочно-кишечные кровотечения – наиболее частое осложнение имплантации LVAD. Кровотечение из ЖКТ встречается у 20–40% пациентов после имплантации [28, 29]. Было обнаружено, что существуют два варианта их этиологии.

*Приобретенная недостаточность фактора Виллебранда (ПНФВ).* Этот фактор облегчает адгезию тромбоцитов к эндотелиальной поверхности сосудов. Его молекула состоит из четырех полимеров. Непрерывный поток крови приводит к неправильному образованию мультимера 4, что приводит к неэффективному функционированию молекулы и развитию коагулопатии. Обнаружено, что в пределах 1–2 мес после имплантации насоса у всех пациентов развивается эта приобретенная недостаточность.

*Слизистые артериовенозные мальформации (АВМ).* Снижение или отсутствие пульсации при увеличении напряжения сдвига приводит к последующей ангиодисплазии и развитию слизистых АВМ. Хрупкость капилляров приводит к возникновению кровотечений, усиливающих у пациентов со сниженной свертываемостью крови.

Лечение заключается в прекращении приема антикоагулянтных и антиагрегационных препаратов и эндоскопии с контролем визуализированных источников кровотечения. При АВМ в тощей или подвздошной кишке необходимы активная энтероскопия и капсульная эндоскопия. Были воскрешены некоторые препараты из прошлого, в том числе октреотид, талидомид и эстроген [30]. Эффективное применение этих препаратов меняется от отдельных случаев до серий. Проводятся рандомизированные исследования. Кроме того, проводятся манипуляции со скоростью вращения насоса для обеспечения выброса

через нативный клапан в попытке противодействовать влиянию отсутствия пульсации.

*Тромбоз насоса.* Антикоагулянтная и антиагрегантная терапии необходимы для предотвращения образования тромбов внутри механических насосов. Отсроченное начало, недостаточные дозы или прекращение такого лечения могут повлечь за собой образование тромбов внутри насоса, что приведет к нарушению его функционирования или остановке – описывается как тромбоз насоса.

Первоначальные исследования, приведшие к получению разрешения FDA на применение HM 2, требовали достижения уровня МНО 2–3 и терапии полной дозой ацетилсалициловой кислоты для проведения антиагрегантной терапии. После получения разрешения низкий уровень тромбозов и высокая частота кровотечений привели к модификации этих стандартов, и МНО 1,5 с дозой ацетилсалициловой кислоты 81 мг считаются более предпочтительными. Однако данные о всплеске частоты тромбозов насоса, опубликованные недавно, в 2013 г. [31, 32], и привлечение внимания к этому доставляющему неудобства, а и иногда и летальному осложнению, привело к пересмотру тактики лечения механическими устройствами и появлению новых рекомендаций во всем мире [33].

Были озвучены опасения о том, что модификации насоса HM 2, начавшиеся в 2011 г., в частности запечатанная зажимная гайка или некачественная серия подшипников, приводят к явному увеличению частоты тромбозов. Исчерпывающее расследование, проведенное представителями промышленности, не подтвердило эти заявления. Другие факторы, способствующие этому явлению, включают применение для окончательного лечения и разрешение на имплантацию HM 2 более широкой категории пациентов – более старшего возраста и с более высокой степенью СН или пациентам с большим количеством сопутствующих заболеваний, причем некоторые состояния могут быть связаны с увеличением гиперкоагуляции.

Из всего вышесказанного следует несколько выводов. Во-первых, улучшение понимания некоторых факторов, связанных с гиперкоагуляцией, предлагает врачам, ведущим пациентов с VAD, усилить антикоагулянтное лечение в случае развития инфекции, при ожирении, у более молодых пациентов и у женщин [33].

Во-вторых, возможна хирургическая замена затромбированного насоса HM 2 через подреберный доступ, что позволяет избежать риска, связанного с проведением повторной стернотомии. Этот метод может быть применен при исключении осложнений, связанных с работой приносящего и выносящего трактов насоса. К тому же необходимо уделить внимание положению приносящей канюли и выносящего анастомоза графта [34, 35]. Рекомендации по ведению пациентов с возможным тромбозом насоса включают выполнение таких тестов, как анализ крови для определения уровней лактатдегидрогеназы и гаптоглобина, ЭхоКГ исследование при меняющейся скорости работы насоса, а также проведение литической и усиление антиагрегационной терапии.

*Инфицирование привода.* Пациенты, которым имплантированы современные VAD, ограничены линией привода,



выходящей из передней стенки живота и соединенной с контроллером системы или портативным компьютером, управляющим насосом. Уход за приводом критически важен для предотвращения инфекционных осложнений, могущих иметь тревожные последствия.

В различных режимах применения VAD необходима смена повязок 1 раз в 1–3 нед. Инструктирование пациента и людей, ухаживающих за пациентом, критически важно для гарантии строгого соблюдения асептических методов. Размещение роликов на YouTube обеспечивает непрерывное обучение. Компании предоставляют наборы для орошения для облегчения соблюдения режима орошения.

При проникновении инфекции рекомендуется проводить агрессивное лечение во избежание необходимости замены или переустановки насоса или срочной трансплантации [36].

Может понадобиться поэтапное усиление терапии, начиная с применения пероральных антибиотиков с переходом на внутривенное введение антибиотиков и заканчивая хирургической обработкой с использованием повязок, накладываемых на VAD до замены или эксплантации VAD.

*Поздняя аортальная недостаточность.* Выносящий тракт графта чаще всего подсоединяют к восходящей аорте. Поток крови из этого графта антеградный с небольшим ретроградным потоком, ведущим к увеличению давления в синусах Вальсальвы. Считается, что монотонное давление влияет на коаптацию створок и их пролапс, что приводит к развитию поздней аортальной недостаточности. Это встречается чаще всего в том случае, когда скорость вращения насоса находится на уровне, при котором выброс крови через нативный аортальный клапан небольшой или отсутствует.

Частота поздней, вновь возникшей аортальной недостаточности оценивается в 38% [37, 38]. Для решения проблемы используют снижение потока через имплан-

тированное устройство, увеличение потока, манипуляции с артериальным давлением для уменьшения постнагрузки и оперативное вмешательство. Были описаны хирургические методы лечения от шва Парка для коаптации центральной части пролабирующих створок с целью обеспечения закрытия клапана до замены клапана с помощью тканевых протезов [24].

*Правожелудочковая недостаточность.* Поздняя ПЖН встречается у 15–20% пациентов с имплантированным LVAD [39]. Ее следует отличать от острой ПЖН, которая развивается немедленно после имплантации и требует временной краткосрочной имплантации RVAD или длительной внутривенной инотропной поддержки. У пациентов с поздней ПЖН могут рецидивировать симптомы хронической СН, такие как отеки нижних конечностей и застойные явления в печени вместе с признаками увеличения трикуспидальной регургитации и усиления дисфункции правого желудочка. Это ассоциируется с увеличением смертности, обычно от осложнений хронической СН.

## Выводы

Область применения механической поддержки при СН быстро увеличивается. По мере улучшения технологии и нашего понимания уникальных осложнений и методов их лечения показания к имплантации могут быть расширены. Распространение информации об этом важном методе лечения критически важно, поскольку оно обеспечивает пациентам доступ ко всем возможностям этого метода лечения при далеко зашедшей СН.

## Вклад авторов

Создание концепции: АМ. Написание черновика рукописи: АМ. Критическое редактирование: АМ. Автор просмотрел и утвердил конечный вариант рукописи.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**McLarty Allison** – клинический адъюнкт-профессор отдела кардиоторакальной хирургии университета Стоуни-Брук, Стоуни-Брук, Нью-Йорк, США  
E-mail: allison.mclarty@stonybrookmedicine.edu

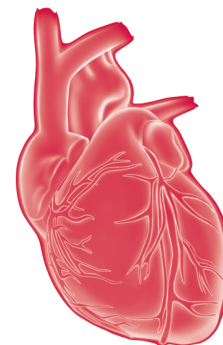
## ЛИТЕРАТУРА

1. Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C. Epidemiology and risk profile of heart failure // Nat. Rev. Cardiol. 2011. Vol. 8 (1). P. 30–41.
2. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long term trends in the incidence of and survival with heart failure // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. P. 1397–1402.
3. Goldberg R.J., Ciampa J., Lessard D., Meyer T.E., Spencer F.A. Long term survival after heart failure: a contemporary population based perspective // Arch. Intern. Med. 2007. Vol. 167 P. 490–496.
4. The International Society for Heart and Lung Transplantation. Heart/Lung Registries: Quarterly Data Report. 2014. Available at: <http://www.ishlt.org/registries/quarterlyDataReport.asp>
5. Holub D.A., Hibbs C.W., Sturm J.T., et al. Clinical trials of the abdominal left ventricular assist device: progress report // Cardiovasc. Dis. 1979. Vol. 6 (3). P. 359–372.
6. Gemmato C.J., Forrester M.D., Myers T.J., Frazier O.H., Cooley D.A. 35 Years of mechanical circulatory support at the Texas Heart Institute // Tex. Heart. Inst. J. 2005. Vol. 32 (2). P. 168–177.
7. Rose E.A., Gelijns A.C., Moskowitz A.J., et al. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long term use of an left ventricular assist device for end stage heart failure // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345 (20). P. 1435–1443.



8. Centers for Medicare and Medicaid Services. Decision Memo for Ventricular Assist Devices as Destination Therapy (CAG-00119R). October 1, 2003. Available at: <http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewdecisionmemo.asp?id=79>
9. Kalavrouziotis D., Tong M.Z., Starling R.C., et al. Percutaneous lead dysfunction in the HeartMate 2 left ventricular assist device // *Ann. Thorac. Surg.*
10. Noon G.P., Loebe M. Current status of the MicroMed DeBakey noon ventricular assist device // *Tex. Heart Inst. J.* 2010. Vol. 37 (6). P. 652–623.
11. Miller L. Is pulsatile blood flow no longer essential? // *Circulation.* 2009. Vol. 120. P. 2313–2314.
12. Russell S.D., Rogers J.G., Milano C.A., et al. HeartMate II Clinical Investigators. Renal and hepatic function improve in acute heart failure patients during continuous flow support with the HeartMate 2 left ventricular assist device // *Circulation.* 2009. Vol. 120. P. 2352–2357.
13. CVC Heart Team. Meet the Longest Living HeartMate 2 LVAD Recipient. UMHS Headlines. 2014.
14. Stewart G.C., Mehra M.R. Advances in mechanical circulatory support // *Circulation.* 2012. Vol. 125. P. 1304–1315.
15. Slaughter M.S., Pagani F.D., McGee E.C., et al. HeartWare Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial // *J. Heart Lung Transplant.* 2013. Vol. 32 (7). P. 675–683.
16. Kirklin J., Naftel D.C., Pagani F.D., et al. 6th INTERMACS annual report // *J. Heart Lung Transplant.* 2014. Vol. 33. P. 555–564.
17. Alba A.C., Rao V., Ivanov J., Ross H.J., Delgado D.H. Usefulness of the INTER- MACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation // *J. Heart Lung Transplant.* 2009. Vol. 28 (8). P. 827–833.
18. University of Michigan Frankel Cardiovascular Center. REVIVE-IT heart failure study resumes after safety modification. April 15, 2014. Available at: <http://www.umvcv.org/news/archive/201404/revive-it-heart-failure-study-resumes-after-safety>
19. Feldman D., Pamboukian S.V., Teuteberg J.J. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guideline for mechanical circulatory support: executive summary // *J. Heart Lung Transplant.* 2013. Vol. 32. P. 157–187.
20. Drakos S.G., Janicki L., Horne B.D., et al. Risk factors predictive of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation // *Am. J. Cardiol.* 2010. Vol. 105. P. 1030–1035.
21. Argiriou M., Kolokotron S.M., Sakellaridis T., et al. Right heart failure post left ventricular assist device implantation // *J. Thorac. Dis.* 2014. Vol. 6 (suppl 1). P. S52–S59.
22. Krishan K., Nair A., Pinney S., Adams D.H., Anyanwu A.C. Liberal use of tricuspid annuloplasty during left ventricular assist device implantation // *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.* 2012. Vol. 41. P. 213–217.
23. Robertson J.O., Grau-Sepulveda M.V., Okada S., et al. Concomitant tricuspid valve surgery during implantation of continuous flow left ventricular assist devices: a society of thoracic surgeons database analysis // *J. Heart Lung Transplant.* 2014. Vol. 33. P. 609–617.
24. Adamson R.M., Dembitsky W.P., Baradaran S., et al. Aortic valve closure associated with HeartMate left ventricular assist device support: technical considerations and long term results // *J. Heart Lung Transplant.* 2011. Vol. 30. P. 576–582.
25. McKellar S.H. Durability of central aortic valve closure in patients with continuous flow left ventricular assist devices // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014. Vol. 147. P. 344–348.
26. Award H., Bryant R., Malik O., et al. Initial experience with off-pump LVAD implantation // *J. Heart Lung Transplant.* 2010. Vol. 5. P. 123–138.
27. Anyanwu A.C. Technique for less invasive implantation of HeartMate 2 LVADs without median sternotomy // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. Vol. 23 (3). P. 241–244.
28. Harvey L., Holley C.T., John R. Gastrointestinal bleed after left ventricular assist device implantation: incidence, management and prevention. // *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2014. Vol. 3. P. 475–479.
29. Suarez J., Patel C.B., Felker G.M., Becker R., Hernandez A.F., Rogers J.G. Mechanisms of bleeding and approach to patients with axial flow left ventricular assist devices // *Circ. Heart Fail.* 2011. Vol. 4. P. 779–784.
30. Hashim T., Loyaga-Rendon R., Acharya D., et al. Utility of octreotide for management of recurrent gastrointestinal bleeding in continuous flow left ventricular assist device patients // *J. Heart Lung Transplant.* 2014. Vol. 33 (suppl). P. S245.
31. Starling R.C., Moazami N., Silvestry S.C., et al. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. P. 33–40.
32. Kirklin J.K., Naftel D.C., Kormos R.L., et al. INTERMACS analysis of pump thrombosis in the HeartMate II left ventricular assist device // *J. Heart Lung Transplant.* 2014. Vol. 33. P. 12–22.
33. Goldstein D.J., John R., Salerno C., et al. Algorithm for the diagnosis and management of suspected pump thrombosis // *J. Heart Lung Transplant.* 2013. Vol. 32. P. 667–670.
34. Moazami N., Milano C.A., John R., et al; HeartMate II Investigators. Pump replacement for left ventricular assist device failure can be done safely and is associated with low mortality // *Ann. Thorac. Surg.* 2013. Vol. 95. P. 500–505.
35. Bhamra J., Eckert C., Lockard K., et al. Does left ventricular assist device inflow cannula position contribute to the development of pump thrombosis requiring device exchange? // *JACC.* 2013. Vol. 61 (10). P. E719.
36. Yarboro L.T., Bergin J.D., Kennedy J.L., et al. Technique for minimizing and treating driveline infections // *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2014. Vol. 3 (6). P. 557–562.
37. Toda K., Fujita T., Domaie K., Shimahara Y., Kobayashi J., Nakatani T. Late aortic insufficiency related to poor prognosis during left ventricular assist device support // *Ann. Thorac. Surg.* 2011. Vol. 93 (3). P. 929–934.
38. Hiraoka A., Atluri P., Kirkpatrick J., et al. Longitudinal effect of late aortic insufficiency under continuous flow left ventricular assist device support // *JACC.* 2013. Vol. 61 (10). P. E718.
39. Saxena S., Um J., Dumitru I., et al. Late right heart failure after left ventricular assist device implantation: clinical predictors and outcomes // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61. P. 10.

# Внедрение цифровых технологий в медицину и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: систематический обзор и метаанализ



Р.Дж. Видмер<sup>1</sup>,  
Н.М. Коллинз<sup>2</sup>, К.С. Коллинз<sup>2</sup>,  
К.П. Вест<sup>2, 3</sup>, Л.О. Лерман<sup>4</sup>,  
А. Лерман<sup>1</sup>

Клиника Мейо, Рочестер, Миннесота, США:

<sup>1</sup> Отделение сердечно-сосудистых заболеваний

<sup>2</sup> Терапевтическое отделение

<sup>3</sup> Отделение биомедицинской статистики и информатики

<sup>4</sup> Отделение нефрологии и гипертензии

**Цель:** оценить потенциальную пользу внедрения цифровых технологий в медицину (digital health interventions; DHI) в отношении исходов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (явления ССЗ, смертность от всех причин, случаи госпитализации), а также факторы риска по сравнению с отсутствием применения DHI.

**Материал и методы.** Был проведен систематический поиск в базах данных PubMed, MedLine, EMBASE, Web of Science, Ovid, CINHAL, ERIC, PsychINFO, Cochrane и Cochrane Central Register of Controlled Trials статей, опубликованных с 1 января 1990 г. по 21 января 2014 г. Включены исследования, описывавшие любой элемент DHI (телемедицина, стратегии, основанные на интернет-технологиях, напоминания по электронной почте, текстовые SMS-сообщения, мобильные приложения и мониторинг данных) и исходы ССЗ или факторы риска. Два рецензента проводили независимую оценку качества исследования, используя модифицированную версию инструмента оценки риска Кохрановского сотрудничества (Cochrane Collaboration risk assessment tool). Авторы настоящей статьи извлекли данные об исходах и факторах риска ССЗ, таких как масса тела, индекс массы тела, артериальное давление и уровень липидов, из 51 полнотекстовой статьи, которые соответствуют критериям валидности и включения.

**Результаты.** Внедрение цифровых технологий в медицину статистически значительно снижает неблагоприятные исходы ССЗ (относительный риск, 0,61; 95% ДИ, 0,46–0,80;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 22\%$ ). В отобранных исследованиях при сравнении DHI с обычной медицинской помощью было выявлено сопутствующее снижение массы тела [–2,77 фунтов (95% ДИ, от –4,49 до –1,05 фунтов);  $p < 0,002$ ;  $I^2 = 97\%$ ] и индекса массы тела [–0,17 кг/м<sup>2</sup> (95% ДИ, от –0,32 до –0,01 кг/м<sup>2</sup>);  $p = 0,03$ ,  $I^2 = 97\%$ ], но не артериального давления [–1,18 мм рт.ст. (95% ДИ, от –2,93 до 0,57 мм рт.ст.);  $p = 0,19$ ,  $I^2 = 100\%$ ]. В 6 исследованиях, в которых указана оценка по Фрамингемской шкале риска, также отмечено статистически значимое улучшение процентных показателей уровня риска в течение 10 лет (–1,24%; 95% ДИ, от –1,73 до –0,76%;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 94\%$ ). Результаты ограничивались гетерогенностью не полностью описанной популяции (первичная или вторичная профилактика) или модальностью DHI.

**Заключение.** В целом совокупность собранных данных доказывает, что DHI могут улучшать исходы ССЗ и оказывать положительное воздействие на факторы риска ССЗ.

## Digital health interventions for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis

R. J. Widmer<sup>1</sup>, N. M. Collins<sup>2</sup>,  
C. S. Collins<sup>2</sup>, C. P. West<sup>2, 3</sup>,  
L. O. Lerman<sup>4</sup>, A. Lerman<sup>1</sup>

Mayo Clinic, Rochester, MN, USA:

<sup>1</sup> Division of Cardiovascular Diseases

<sup>2</sup> Division of General Internal Medicine

<sup>3</sup> Division of Biomedical Statistics and Informatics

<sup>4</sup> Division of Nephrology and Hypertension

**Objective.** To assess the potential benefit of digital health interventions (DHIs) on cardiovascular disease (CVD) outcomes (CVD events, all-cause mortality, hospitalizations) and risk factors compared with non-DHIs.

**Patients and Methods.** We conducted a systematic search of PubMed, MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Ovid, CINHAL, ERIC, PsychINFO, Cochrane, and Cochrane Central Register of Controlled Trials for articles published from January 1, 1990, through January 21, 2014. Included studies examined any element of DHI (telemedicine, Web-based



strategies, e-mail, mobile phones, mobile applications, text messaging, and monitoring sensors) and CVD outcomes or risk factors. Two reviewers independently evaluated study quality utilizing a modified version of the Cochrane Collaboration risk assessment tool. Authors extracted CVD outcomes and risk factors for CVD such as weight, body mass index, blood pressure, and lipid levels from 51 full-text articles that met validity and inclusion criteria.

**Results.** Digital health interventions significantly reduced CVD outcomes (relative risk, 0.61; 95% CI, 0.46–0.80;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 22\%$ ). Concomitant reductions in weight ( $-2.77$  lb [95% CI,  $-4.49$  to  $-1.05$  lb];  $p < 0.002$ ;  $I^2 = 97\%$ ) and body mass index ( $-0.17$  kg/m<sup>2</sup> [95% CI,  $-0.32$  kg/m<sup>2</sup> to  $-0.01$  kg/m<sup>2</sup>];  $p = 0.03$ ;  $I^2 = 97\%$ ) but not blood pressure ( $-1.18$  mm Hg [95% CI,  $-2.93$  mm Hg to  $0.57$  mm Hg];  $p = 0.19$ ;  $I^2 = 100\%$ ) were found in these DHI trials compared with usual care. In the 6 studies reporting Framingham risk score, 10-year risk percentages were also significantly improved ( $-1.24\%$ ; 95% CI,  $-1.73\%$  to  $-0.76\%$ ;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 94\%$ ). Results were limited by heterogeneity not fully explained by study population (primary or secondary prevention) or DHI modality.

**Conclusion:** Overall, these aggregations of data provide evidence that DHIs can reduce CVD outcomes and have a positive impact on risk factors for CVD.

Mayo Clin. Proc. 2015; Vol. 90, N 4: 469–480.  
doi: 10.1016/j.mayocp.2014.12.026.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИМТ – индекс массы тела  
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание  
DHI – цифровая медицинская процедура (digital health intervention)  
FRS – Фрамингемская шкала риска (Framingham Risk Score)  
СН – сердечная недостаточность  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование  
RR – относительный риск (relative risk)  
САД – систолическое артериальное давление  
SMS – служба коротких сообщений (short message service)

**С**ердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной вторичных заболеваний и смертности, они связаны с заметным повышением затрат на здравоохранение в Соединенных Штатах Америки [1]. Приблизительно 1 из 3 случаев смерти может быть связан с ССЗ [1, 2], и более чем 90% случаев осложнений и смертности при ССЗ могут быть связаны с модифицируемыми факторами риска [3]. Согласно статистике 2012 г., неправильное питание, курение и недостаточная физическая активность продолжают вносить свой вклад в развитие подавляющего большинства случаев ССЗ и смерти [4], при этом затраты, связанные с ССЗ, в Соединенных Штатах Америки приближаются к 200 млрд долларов в год [1]. Более того, средние затраты, связанные с госпитализацией по поводу острого коронарного синдрома, оцениваются приблизительно в 20 000 долларов США, причем затраты на повторные эпизоды в 2–3 раза превышают затраты на первичные эпизоды [5]. Поэтому необходимо совершенствовать профилактику ССЗ, как первичную, так и вторичную.

В течение последнего десятилетия произошел экспоненциальный рост использования Интернета и смартфонов, открывший возможность улучшения состояния здоровья с использованием этих технологий, распространность которых постоянно растет. DHI, включающие такие возможности, как телемедицина, стратегии, основанные на интернет-технологиях, электронная почта, мобильные телефоны, мобильные приложения, текстовые

сообщения и датчики для мониторинга, являются шагом вперед в попытке вынести нагрузку, лежащую на систему здравоохранения, за стены медицинских учреждений и улучшить оказание индивидуализированной медицинской помощи в соответствии с теорией положительных изменений поведения пациента [6]. Хотя в предыдущих исследованиях был получен вывод о пользе DHI в решении отдельных вопросов, таких как отказ от курения [7], изменение образа жизни [8], физическая активность [9], уровень Hb<sub>А1с</sub> [10], артериальное давление [11] и снижение массы тела [12], доказательства, касающиеся пользы DHI в отношении факторов риска ССЗ, вопросы, касающиеся отдельно взятых исходов ССЗ, таких как события при ССЗ, госпитализация и смертность от всех причин, недостаточны. В настоящее время для скачивания доступны почти 50 тыс. приложений, относящихся к охране здоровья [13], а также многочисленные решения DHI, разработанные на основе интернет-технологий, поэтому требуется повторная оценка пользы DHI в отношении профилактики, как первичной, так и вторичной, и исходов ССЗ.

**Целью** настоящих систематического обзора и мета-анализа был всеобъемлющий обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) и когортных исследований, включающих изучение DHI в целях профилактики исходов ССЗ (события при ССЗ, включающие инфаркт миокарда, инсульт, процедуру реваскуляризации, госпитализацию и смертность от всех причин), а также модификации факторов риска ССЗ, таких как масса тела, ин-

декс массы тела (ИМТ; рассчитывается как масса тела в килограммах, разделенная на возведенный в квадрат рост в метрах), артериальное давление, уровни холестерина и глюкозы, а также оценку про Фрамингемской шкале риска (Framingham risk score; FRS). Нашей задачей было установить потенциальную пользу DHI в отношении как первичной, так и вторичной профилактики ССЗ, а также установить потребность в дальнейших исследованиях DHI и ССЗ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Источники данных и поиск

Настоящий систематический обзор был выполнен в соответствии с руководством PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; Предпочтительные регистрируемые категории для проведения систематических обзоров и метаанализов) [14]. Авторы включили все РКИ и обсервационные/когортные исследования, опубликованные с 1 января 1990 г. до 21 января 2014 г., в которых изучался любой элемент DHI (телемедицина, стратегии, основанные на интернет-технологиях, напоминания по электронной почте, текстовые SMS-сообщения, мобильные приложения и мониторинг данных) и его влияние на ССЗ. Авторы преднамеренно проводили широкое включение любых исследований у взрослых пациентов с целью представления всестороннего обзора исследований DHI, анализирующих исходы ССЗ (события при ССЗ, случаи госпитализации или смертность от всех причин) и модификацию факторов риска ССЗ, таких как масса тела, ИМТ, артериальное давление, уровни холестерина и глюкозы, а также FRS, независимо от специальностей медицинских работников или типов систем здравоохранения. Контрольные процедуры включали обычную медицинскую помощь в соответствии со стандартными руководствами, но могли включать процедуры, не использующие DHI (инструкции в бумажном виде или телефонные звонки), или отсутствие активных процедур, помимо обычной медицинской помощи. Авторы исключали исследования, в которых использование процедуры длилось менее месяца, чтобы оценить долгосрочное воздействие и его стойкость, исследования, в которых не указывались данные о факторах риска ССЗ, дубликаты исследований, повторно публиковавшиеся в научной литературе без представления новых данных, рукописи протоколов, обзоры, исследования, описывавшие только удобство использования или соблюдение инструкций, исследования, выполненные у детей, и исследования, в которых процедуры использовались в большей мере медицинским персоналом, а не пациентом.

Стратегия поиска реализовывалась с технической помощью медицинского библиотекаря и включала поиск по базам данных PubMed, MedLine, EMBASE, Web of Science, Ovid, CINAHL, ERIC, PsychINFO, Cochrane и Cochrane Central Register of Controlled Trials за указанный период. Авторы использовали следующие поисковые термины: мобильное здравоохранение, мобильный, м-здравоохранение, цифровая медицина, е-здравоохранение, Интернет, телемедицина, веб, смартфон, сердечно-сосудистый,

кардиологический, профилактика, исходы, смертность, заболевание, событие, Фрамингем, артериальное давление, масса тела, ИМТ, окружность талии, глюкоза, липиды, холестерин, курение, табак, качество жизни, пункт неотложной помощи, визиты, случаи госпитализации, случаи повторной госпитализации, случаи посещения кабинета медицинского работника, телефонные звонки, затраты, затраты на здравоохранение и экономический эффект (mobile health, mobile, mhealth, digital health, eHealth, internet, telemedicine, web, smartphone, cardiovascular, cardiac, prevention, outcomes, mortality, morbidity, event, Framingham, blood pressure, weight, BMI, waist circumference, glucose, lipids, cholesterol, smoking, tobacco, quality of life, emergency department, visits, hospitalizations, rehospitalizations, office visits, phone calls, cost, cost of care and ROI). При использовании этой стратегии выявлено 574 соответствующих абстрактов, еще 14 дополнительных ссылок было найдено при помощи библиографического поиска и личных контактов (рис. 1). Большинство статей были на английском языке; статьи на испанском, польском и немецком языках для изучения переводили.

### Выбор исследования

Два рецензента (R.J.W., N.M.C.) проводили оценку каждого выявленного тезиса. В том случае, если один из рецензентов считал статью потенциально пригодной для изучения, получали полнотекстовые версии статей ( $n=73$ ). Эти 2 рецензента проводили независимую оценку полнотекстовых статей на предмет возможности включения в исследование, а разногласия разрешали путем переговоров и достижения консенсуса. Степень согласия в отношении включения в исследование была высокой, коэффициент  $k=0,92$ .

### Извлечение данных и оценка качества

Данные, полученные из исследований, включали демографические характеристики участников (возраст, пол, предшествующее пользование Интернетом, уровень образования, социально-экономический статус, сопутствующие заболевания и маркеры ССЗ на исходном уровне), данные о применявшейся DHI (частота, тип и длительность), а также контрольной процедуре. DHI определялись как использование телемедицины, стратегий, основанных на использовании интернета, электронной почты, мобильных телефонов, мобильных приложений, текстовых сообщений с использованием службы коротких сообщений (short message service; SMS) и датчиков для мониторинга. Контроль, с которым проводили сравнение, был разнородным и мог включать отсутствие применения DHI или обычное медицинское обслуживание. Исходы ССЗ включали инфаркт миокарда, инсульт, процедуру реваскуляризации, госпитализации и смертность от всех причин. Факторы риска ССЗ включали массу тела, ИМТ, артериальное давление, уровни холестерина (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности [ЛПНП], холестерин липопротеинов высокой плотности и триглицериды) и глюкозы, а также FRS.



Рис. 1. Схема отбора статей, вошедших в исследование

Риски систематической погрешности и методологического качества оценивались независимо 2 авторами (R.J.W., C.S.C.) с использованием модифицированной версии инструмента Кохрановского сотрудничества для оценки риска [15] (дополнительный рис. 1, доступен онлайн по адресу <http://www.mayoclinicproceedings.org>). Для оценки качества нерандомизированных исследований была проведена оценка ослепленности исходов и суррогатных конечных точек СС3, сопоставимости оценок исходов и завершенности периода наблюдения. В случае последнего критерия авторы следовали пересмотренному инструменту оценки качества обсервационных исследований Ньюкасл–Оттава (Newcastle–Ottawa quality assessment tool for observational studies) [16] (дополнительный рис. 1), в котором особое внимание уделяется надлежащему определению СС3, относящемуся к данному исследованию, легальности DHI и обоснованному последующему наблюдению. Одно из исследований – [17] – было расценено как наблюдательное, поскольку в результате непреднамеренного перекреста участников произошло нарушение схемы рандомизации, что заставило исследователей приводить полученные данные, группируя их по отдельным нерандомизированным когортам. Наконец исследование Wister и соавт. позволило разделить исследования на группы первичной и вторичной профилактики.

### Статистический анализ

По возможности авторы получали метааналитические оценки эффекта процедуры, используя модели объединенного относительного риска (pooled relative risk; RR) и случайных эффектов. Анализы проводили с использованием программного обеспечения Review Manager

(RevMan) версии 5.2 (Кохрановское сотрудничество; Cochrane Collaboration). Гетерогенность для каждого исхода в различных исследованиях количественно определяли при помощи критерия  $I^2$ . Если показатели стандартного отклонения ( $SD$ ) для какого-либо исследования отсутствовали, использовали подстановку среднего значения  $SD$  в группе с наибольшей вариабельностью, с использованием не более чем 2 значений для показателя. Условная подстановка более чем 2 значений  $SD$  не потребовалась ни для одного вида статистического анализа.

С целью изучения причин несоответствия результатов, полученных в исследованиях, а также связи подгруппы с методом лечения, авторы запланировали анализ подгрупп, в рамках которого сравнивались результаты в зависимости от популяции пациентов (первичная профилактика в сравнении с вторичной профилактикой) и подтипом DHI (телемедицина, стратегии, основанные на интернет-технологиях, напоминания по электронной почте, текстовые SMS-сообщения, мобильные приложения и мониторинг данных). Методы случайных эффектов, использовавшие методы Мантель–Гензеля для комбинирования результатов, полученных в различных исследованиях, являлись составной частью пакета программного обеспечения RevMan 5.2 [19]. Были проведены анализы сравнения эффективности оказания медицинской помощи на рабочем месте и с использованием DHI, а также сравнительные анализы после исключения 2 наблюдательных нерандомизированных исследований.

Авторы данной статьи связались со всеми авторами изучаемых ими исследований, направляя им предварительно заполненную форму, содержащую данные, подлежащие подтверждению, а также с указанием отсутствующих данных, которые требовалось внести. Из 49 авторов, с кото-

рыми были предприняты попытки связи, 28 ответили на письмо либо с подтвердив опубликованные данных, либо добавив утраченные или неполные данных. Никакого воздействия источника финансирования на дизайн, проведение или анализ данного исследование не было.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

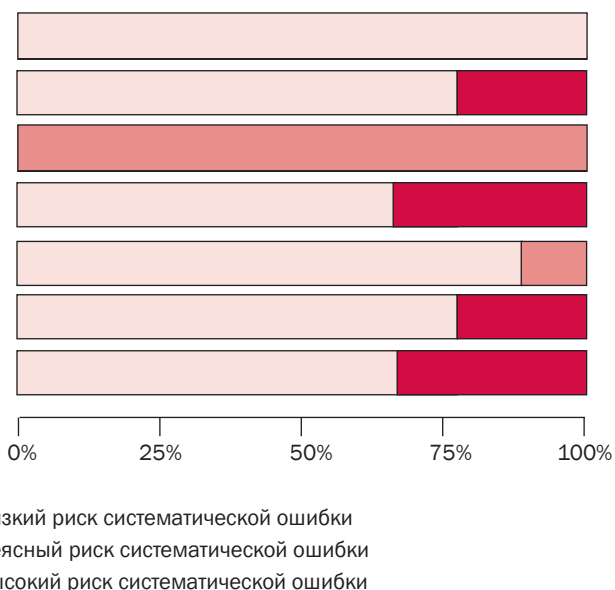
Полнотекстовый обзор был доступен только для 51 исследования. Все они были включены в систематический обзор, с 9 исследованиями, в которых был представлен анализ данных об исходах ССЗ. Сводные данные об исследованиях, в которых были указаны исходы ССЗ, представлены в таблице [20–28]. Риск систематической ошибки в таких исследованиях был по большей части низким, за исключением лишь существенного недостатка ослепления для участников исследований (рис. 2; дополнительный рис. 2 доступен онлайн по адресу <http://www.mayoclinicproceedings.org>).

В 39 исследованиях рассматривалась первичная профилактика ССЗ (дополнительная табл. 1А доступна онлайн по адресу <http://www.mayoclinicproceedings.org>) [17, 18, 20, 24, 29–63] и в 13 – в первую очередь вторичная (дополнительная табл. 1В) [18, 21–23, 25–28, 64–68] (1 исследование [18] соответствовало обеим категориям по отдельности). Общее количество включенных пациентов составило 24 054, при этом 13 495 были распределены в группу ДНІ и 10 344 в контрольную группу. Средний возраст участников исследования составил 54,0 года (стандартное отклонение – 9,4 года); большинство участников были представителями европеоидной расы, 54% от всех участников исследования были мужчины. В 5 исследованиях изучалась исключительно женская популяция, а 2 фокусировались только на участниках мужского пола.

Социально-экономический статус, географическая информация и предшествующее пользование Интернетом регистрировались не всегда. Кроме того, длительность большинства исследований варьировала от 6 до 12 мес, и большинство исследований были опубликованы в течение последнего десятилетия. HRB, за исключением 3, были слепыми, причем особо отмечалось, что персонал, проводивший исследование, не был осведомлен о распределении пациентов в группы в процессе исследования и анализа данных [26, 50, 57].

Исходы ССЗ, такие как инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация, госпитализация и смертность от всех причин, были зарегистрированы в 9 РКИ (2 исследования первичной профилактики, 2 исследования, включающих пациентов с сердечной недостаточностью [СН] и 5 исследований вторичной профилактики) [20–28]. У 1267 участников в группах ДНІ произошло 104 события, а у 996 участников в группах обычного лечения – 162 комбинированных события. В общей сложности ДНІ значим о снижали частоту неблагоприятных исходов при (RR, 0,61; 95% ДИ, 0,46–0,80;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 22\%$ ; рис. 3). Анализ подгрупп выявил отсутствие взаимодействия между группами первичной профилактики (отсутствие предшествующего диагноза ССЗ), вторичной профилактики (известное наличие предшествующего диагноза ССЗ) и группами СН ( $p = 0,11$ ). После исключения из комбинированной конечной точки исхода «случаи госпитализации» сохранялось 52% снижение событий/смертей, связанных с ССЗ, которое было статистически не значимым (RR, 0,48; 95% ДИ, 0,21–1,11;  $p = 0,09$ ). Кроме того, использование ДНІ значительно снижало процентные показатели 10-летнего риска по Фрамингемской шкале в 6 исследованиях, в которых приводились данные, касавшиеся FRS (–1,24%; 95% ДИ, от –1,73 до –0,76%;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = -94\%$ ).

Генерация случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)  
 Сокрытие распределение по группам (систематическая ошибка отбора)  
 Обеспечение неосведомленности участников и персонала (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования)  
 Обеспечение неосведомленности при оценке исхода (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода)  
 Неполнота данных об исходе (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников)  
 Избирательная регистрация (систематическая ошибка сообщения информации пациентом)  
 Другие систематические ошибки



**Рис. 2.** Риск систематической ошибки в исследованиях исходов. Оценка риска согласно инструменту оценки валидности, основанного на оценке систематической ошибки (дополнительный рис. 1), использованного в 9 исследованиях с анализом исходов ССЗ. Ось x отображает процент исследований, в которых риск систематической ошибки был низким (светло-розовый), неясным (темно-красный) или высоким (розовый)

Сводные данные по 9 рандомизированным контролируемым исследованиям, в которых регистрировались исходы сердечно-сосудистого заболевания при внедрении цифровых технологий в медицинскую практику

Ссылка	Длительность исследования	Количество пациентов		Популяция исследования	DHI	Результаты
		DHI	Всего			
Appel et al., 2011 [20]	24	415	139	Первичная профилактика, гипертензия	На основе интернет-технологий	Крупномасштабная процедура, направленная на лечение ожирения, проводившаяся в медицинском центре удаленно или при личном контакте значимо снижала массу тела (-4,6 кг и -5,1 кг соответственно) в сравнении с контролем. Влияние на события, связанные с ССЗ, случаи повторной госпитализации или смертность от всех причин, отсутствовало
Blasco et al., 2012 [21]	12	203	102	Вторичная профилактика	SMS-текст, смартфон	Исследование вторичной профилактики в системе здравоохранения продемонстрировало улучшение исходов вторичной профилактики (повторные события при ССЗ, повторные случаи госпитализации или смертность от всех причин; RR 1,4; 95% ДИ, 1,1–1,7) при помощи телемониторинга и текстовых SMS-сообщений
Dendale et al., 2012 [22]	6	160	80	Вторичная профилактика, сердечная недостаточность	Телефон, мониторинг данных	Предоставляемый службой здравоохранения сервис телемониторинга у пациентов с сердечной недостаточностью значимо снижает смертность от всех причин ( $p=0,01$ ), но не снижает количество случаев госпитализации в пересчете на одного пациента (0,24 в сравнении с 0,42; $p=0,06$ )
Frederix et al., 2015 [23]	4,5	80	40	Вторичная профилактика	Электронная почта, текстовые SMS-сообщения, мониторинг данных	Мониторинг данных датчика состояния организма у пациентов, проходящих кардиологическую реабилитацию, улучшает переносимость физической нагрузки ( $26,88 \pm 220,33$ мл/мин в сравнении с $285,89 \pm 385,44$ мл/мин; $p=0,014$ ) и количество случаев повторной госпитализации
Green et al., 2012 [24]	12	778	520	Первичная профилактика	Телефон, на основе интернет-технологий	У пациентов с гипертензией, распределенных на получение обычного лечения, в сравнении с процедурой на основе интернет-технологий или на основе телефонии, среди пациентов, использовавших платформу на основе интернет-технологий, большее количество пациентов достигло целевого уровня АД (55% в сравнении с 39%; 95% ДИ, 49–62%; $p<0,0001$ ). В группе применения процедуры произошло повышение числа нежелательных явлений.
Reid et al., 2012 [25]	12	223	115	Вторичная профилактика	На основе интернет-технологий	Основанный на использовании интернет-технологий мониторинг данных о физической активности у пациентов после ИМ продемонстрировал значимое улучшение физической активности и качества жизни в сравнении с обычным лечением. Процедура оказала небольшое, не значимое воздействие на тяжелые исходы ССЗ
Scherr et al., 2009 [26]	6	120	54	Вторичная профилактика	Телефон, SMS-текст, мониторинг данных	Мониторинг данных у пациентов с недавней декомпенсацией сердечной недостаточности привел к высокой частоте отсеза, но и к 50% снижению конечных точек ССЗ и случаев госпитализации при среднем улучшении класса NYHA на одну категорию в группе лечения
Southard et al., 2003 [27]	6	104	53	Вторичная профилактика	На основе интернет-технологий	Инструмент профилактики снизил конечные точки ССЗ (15,7 в сравнении с 4,6) и обеспечил значимую экономию средств. В группе проведения процедуры наблюдалась более надежное снижение массы тела (-3,68 фунтов в сравнении с 0,47 фунтов; $p=0,0003$ ), при этом изменения никаких других суррогатных маркеров ССЗ статистической значимости не достигали
Vemooij et al., 2012 [28]	12	330	164	Вторичная профилактика	На основе интернет-технологий	Инструмент улучшения факторов риска, разработанный клиникой, значимо снижал оценки по Фрамингемской шкале риска (-14%, 95% ДИ от -25% до -2%) после 12 мес использования у пациентов, рандомизированных на эту процедуру. В группе DHI никакого значимого снижения событий при ССЗ, случаев смерти и госпитализации не отмечено

АД – артериальное давление; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; DHI – внедрение цифровых технологий в медицину [digital health intervention]; ИМ – инфаркт миокарда; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация [классификация] (New York Heart Association); QOL – качество жизни (quality of life); RR – относительный риск (relative risk); SMS – служба текстовых сообщений (short message service).

### Эффект ДНІ в исследованиях первичной профилактики

В результате анализа подгрупп исследований первичной профилактики ( $n=2$ ) не выявлены статистические доказательства положительного эффекта ДНІ в отношении исходов ССЗ (RR 1,21; 95% ДИ, 0,58–2,54;  $p=0,61$ ;  $I^2=15\%$ ; рис. 3). В 11 исследованиях первичной профилактики отмечено значимое снижение массы тела (–3,35 фунта; 95% ДИ от –5,22 до –1,48 фунта;  $p<0,001$ ;  $I^2=96\%$ ; рис. 4А) [20, 21, 25, 27, 29–33, 37, 48, 53, 56, 63, 68] однако в 15 исследованиях отмечено отсутствие значимого снижения ИМТ (среднее различие –0,11 кг/м<sup>2</sup>; 95% ДИ от –0,30 до 0,08 кг/м<sup>2</sup>;  $p=0,26$ ;  $I^2=98\%$ ; рис. 4В) [18, 21, 24, 27, 28, 31–35, 40, 41, 44, 48, 55, 56, 60, 67, 68].

При исключении из совокупности анализов 3 исследований процедур, проводимых на рабочем месте, в популяциях исследований первичной профилактики ( $n=12$ ) наблюдалось значимое снижение ИМТ (среднее различие –0,29 кг/м<sup>2</sup>; 95% ДИ от –0,5 до –0,09 кг/м<sup>2</sup>;  $p=0,006$ ;  $I^2=98\%$ ). Авторы установили значимое снижение систолического артериального давления (САД) в 23 исследованиях первичной профилактики [17, 18, 21, 23, 27–29, 31–35, 37, 40, 44, 47, 49, 50, 52, 53, 56, 57, 59–61, 63–65, 68] (среднее различие –2,12 мм рт.ст.; 95% ДИ от –4,15 до –0,09 мм рт.ст.;  $p=0,04$ ;  $I^2=100\%$ ; дополнительный рис. 3 доступен онлайн по адресу <http://www.mayoclinic-proceedings.org>), однако после исключения 2 наблюдательных исследований посредством анализа чувствительности не обнаруживалось статистически значимое снижение САД (среднее различие –1,31 мм рт.ст.; 95% ДИ от –3,43 до 0,80 мм рт.ст.;  $p=0,22$ ;  $I^2=100\%$ ).

Доказательства, подтверждающие положительное влияние на уровень триглицеридов, были недостаточными ( $n=7$ ) (среднее различие –9,06 мг/дл; 95% ДИ от –22,7 до 4,6 мг/дл;  $p=0,19$ ;  $I^2=99\%$ ); однако авторы установили значимое снижение общего холестерина ( $n=13$ ) (среднее различие –5,39 мг/дл; 95% ДИ от –9,80 до –0,99 мг/дл;  $p=0,02$ ;  $I^2=98\%$ ; дополнительный рис. 4А) [17, 18, 32–35, 37, 45, 48, 53, 57, 60, 63] холестерина ЛПНП ( $n=8$ ) (среднее различие –4,96 мг/дл; 95% ДИ от –8,54 до –1,38 мг/дл;  $p=0,007$ ;  $I^2=95\%$ ; дополнительный рис. 4В) [32–34, 45, 48, 53, 60, 63] и глюкозы ( $n=6$ ) (среднее различие –1,38 мг/дл; 95% ДИ от –2,13 до –0,63 мг/дл;  $p<0,001$ ;  $I^2=81\%$ ) в популяциях первичной профилактики.

### Эффект ДНІ в исследованиях вторичной профилактики

Анализ подгрупп в исследованиях вторичной профилактики выявили значимое влияние ДНІ на исходы ССЗ (RR 0,60; 95% ДИ 0,43–0,83;  $p=0,002$ ;  $I^2=0\%$ ; рис. 3). Информация, полученная из 4 исследований вторичной профилактики [21, 25, 27, 68], содержала данные об отсутствии улучшения в отношении массы тела (–0,93 фунта; 95% ДИ от –7,74 до 5,88 фунтов;  $p=0,79$ ;  $I^2=97\%$ ; рис. 4А), однако в 6 исследованиях наблюдали значимое снижение ИМТ [18, 21, 27, 28, 67, 68] (среднее различие –0,31 кг/м<sup>2</sup>; 95% ДИ от –0,60 до –0,03 кг/м<sup>2</sup>;  $p=0,03$ ;  $I^2=67\%$ ; рис. 4В). Авторы не обнаружили улучшения САД в исследованиях вторичной профилактики ДНІ (среднее

различие 1,98 мм рт.ст.; 95% ДИ от –1,05 до 5,01 мм рт.ст.;  $p=0,20$ ;  $I^2=94\%$ ; дополнительный рис. 3).

Также отсутствовало положительное влияние на уровни триглицеридов ( $n=5$ ) (среднее различие –17,19 мг/дл; 95% ДИ от –49,45 до 15,07 мг/дл;  $p=0,30$ ;  $I^2=99\%$ ), общего холестерина ( $n=6$ ) (среднее различие –1,80 мг/дл; 95% ДИ от –6,23 до 2,64 мг/дл;  $p=0,43$ ;  $I^2=94\%$ ; дополнительный рис. 4А) [18, 21, 23, 27, 28, 68] холестерина ЛПНП ( $n=5$ ) (среднее различие –10,43 мг/дл; 95% ДИ от –21,69 до 0,83 мг/дл;  $p=0,07$ ;  $I^2=100\%$ ; дополнительный рис. 4В) [21, 23, 27, 28, 68] или глюкозы ( $n=4$ ) (среднее различие 0,45 мг/дл; 95% ДИ от –9,68 до 10,58 мг/дл;  $p=0,93$ ;  $I^2=100\%$ ) среди участников исследований вторичной профилактики.

### Влияние различных модальностей ДНІ на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

При оценке оценили индивидуальных модальностей ДНІ и их эффектов в отношении факторов риска ССЗ авторы выявили значимое снижение массы тела в исследованиях, которые включали 3 модальности, в том числе ДНІ на основе интернет-технологий (–3,18 фунтов; 95% ДИ от –5,61 до –0,75 фунтов;  $p=0,01$ ;  $I^2=98\%$ ; рис. 5А) [20, 25, 27, 30–33, 37, 53, 68], телемедицины (–2,30 фунтов; 95% ДИ от –2,47 до –2,14 фунтов;  $p<0,001$ ;  $I^2=0\%$ ; рис. 5В) [31–33] и передачи текстовых сообщений SMS (–3,85 фунтов; 95% ДИ от –5,54 до –2,17 фунтов;  $p<0,001$ ;  $I^2=83\%$ ; рис. 5С) [21, 48, 53, 63], при этом использование напоминаний по электронной почте не приводило к значимому снижению массы тела (0,74 фунтов; 95% ДИ от –1,19 до 2,68 фунтов;  $p=0,45$ ;  $I^2=0\%$ ; рис. 5Д) [29, 56]. Модальности, основанные на интернет-технологиях, также оказывали благоприятное воздействие на САД (–2,63 мм рт.ст.; 95% ДИ от –5,04 до –0,23 мм рт.ст.;  $p=0,03$ ;  $I^2=100\%$ ). В исследованиях, включавших мониторинг данных ( $n=5$ ), об исходах в отношении массы тела не сообщается; установлена значимая польза только в отношении снижения ДАД (–3,08 мм рт.ст.; 95% ДИ от –4,8 до –1,36 мм рт.ст.;  $p<0,001$ ;  $I^2=0\%$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящих систематическом обзоре и метаанализе выявлено, что ДНІ оказывает благоприятное воздействие на факторы риска и исходы ССЗ. Рассматривая все исследования продолжительностью от 2 до 36 мес, в которых использовались ДНІ в широком смысле этого понятия, авторы убедились в пользе ДНІ в отношении осложнений при ССЗ и смертности от всех причин в группах вторичной профилактики ССЗ и СН, при этом в группах первичной профилактики отмечен положительный эффект в отношении снижения массы тела, ИМТ, САД, уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП. Однако явной пользы ДНІ в группах первичной профилактики в отношении исходов ССЗ не наблюдалось, хотя в анализе объединенных данных наблюдалось снижение FRS. В анализе подгрупп в зависимости от подтипа ДНІ наблюдалась особая польза от ДНІ, основанных на использовании интернет-техноло-



Рис. 3. Исходы сердечно-сосудистых заболеваний в 9 рандомизированных контролируемых исследованиях

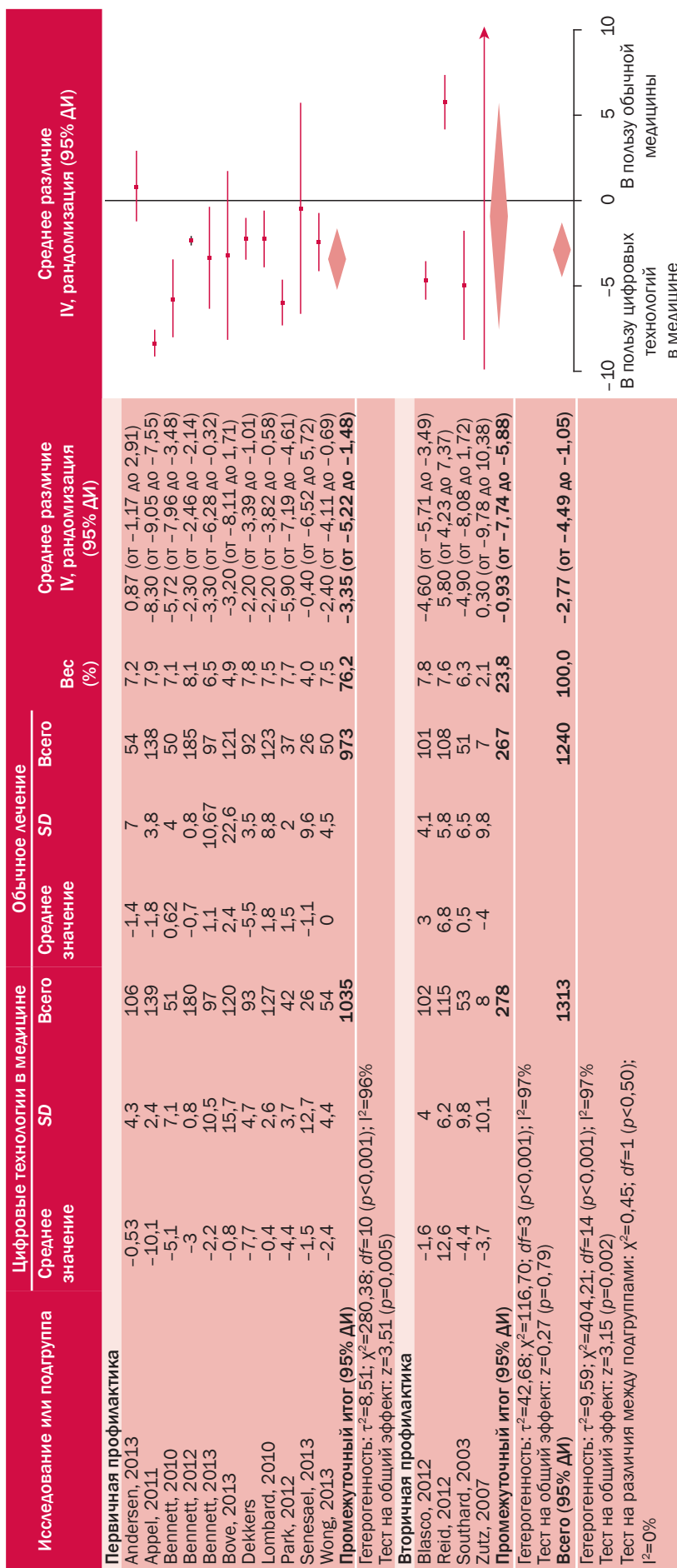


Рис. 4А. Эффект цифровых медицинских процедур на вес



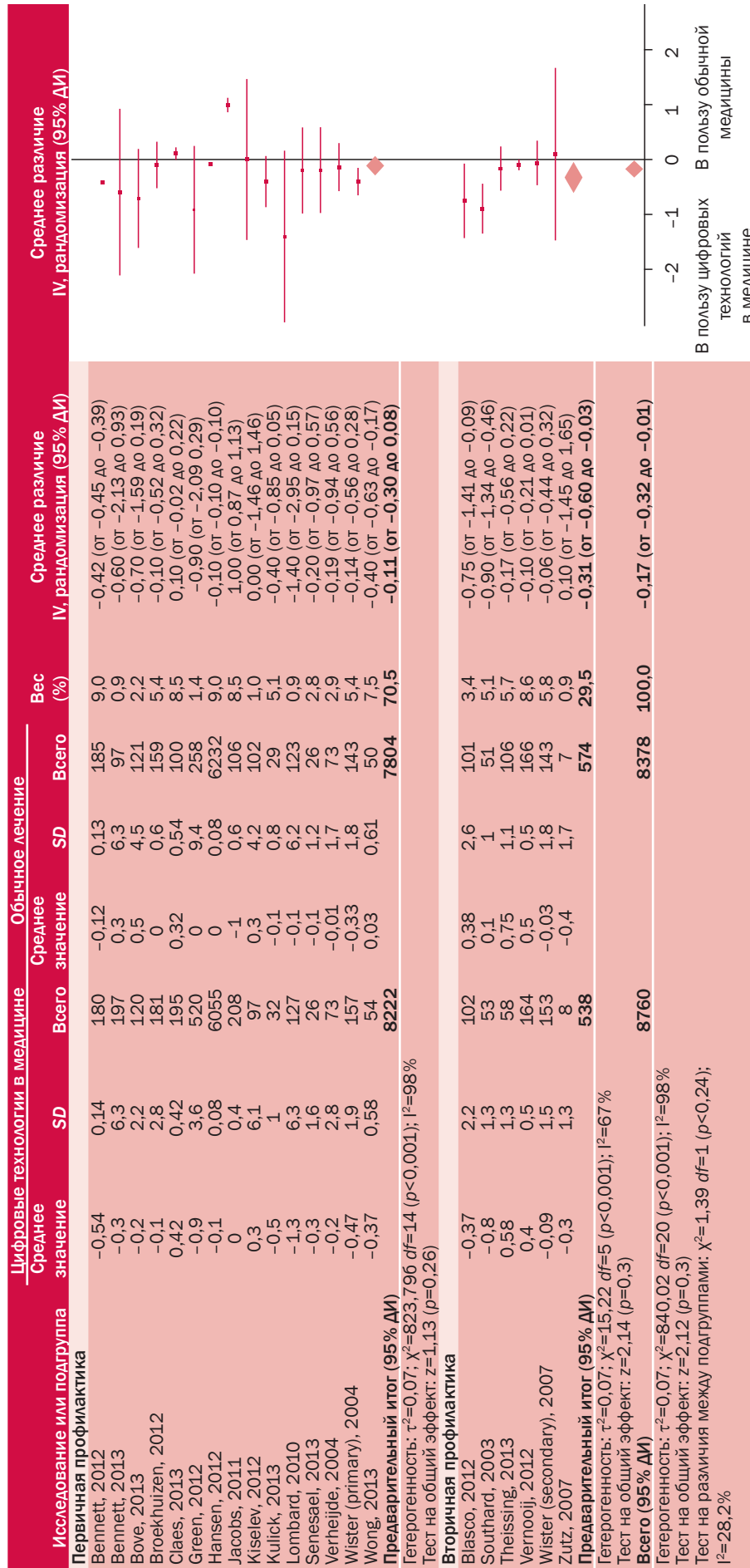
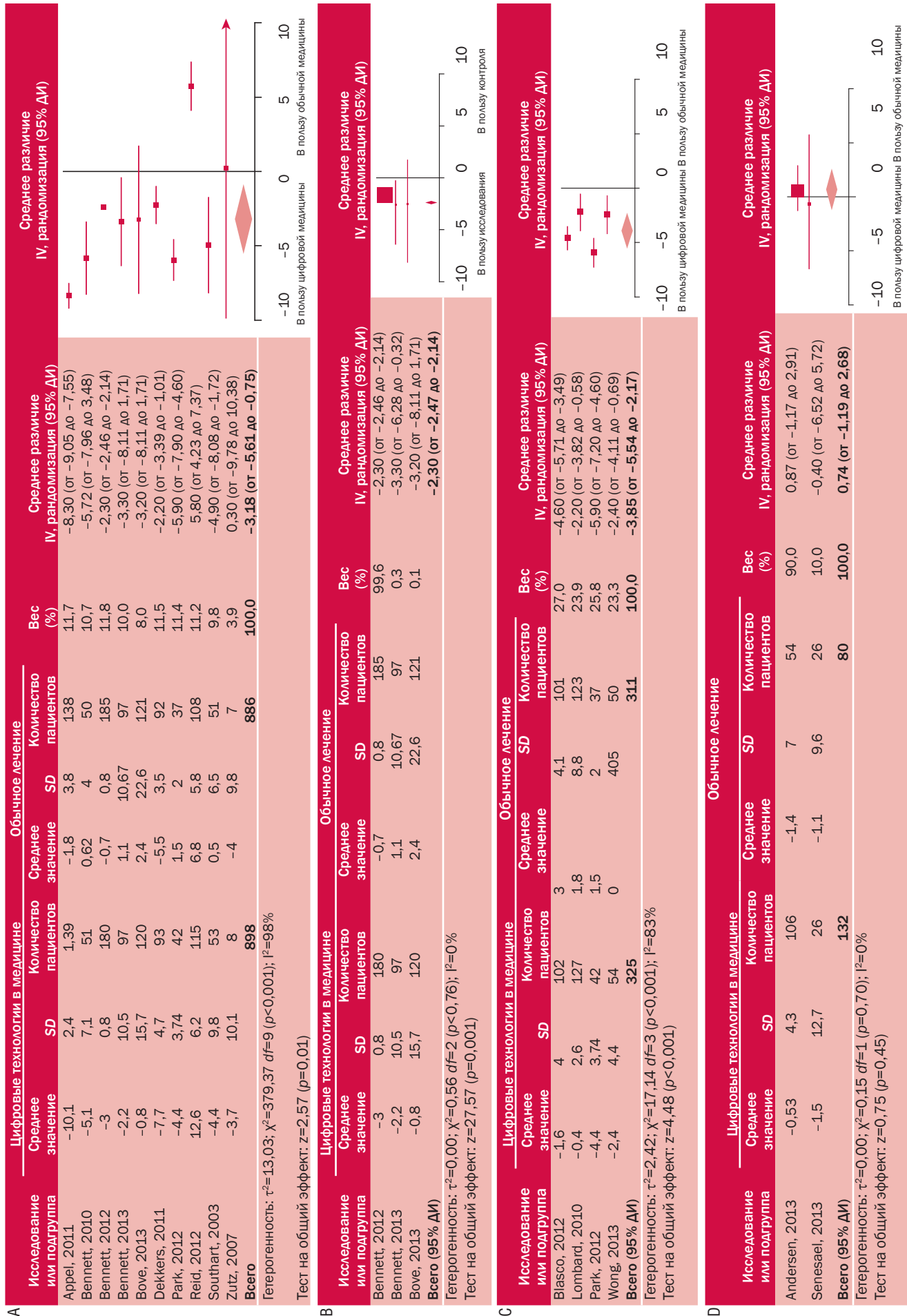


Рис. 4В. Эффект цифровых медицинских процедур на индекс массы тела



**Рис. 5.** Эффект от цифровых медицинских процедур в отношении снижения массы тела, основанных на интернет-технологиях (А), телемедицине (В), кратких текстовых сообщений (С) и на электронной почте (D)

гий, телемедицины и текстовых сообщений SMS, при этом данные в поддержку пользы от DHI на основе электронной почты недостаточны.

Как отмечалось ранее, литература по DHI и связанным с ССЗ исходам ограничена. В ходе недавнего систематического обзора по данным PubMed, касавшегося мобильного здравоохранения и вторичной профилактики ССЗ, за последние 10 лет было найдено 3 исследования без указания каких-либо количественных результатов [69]. В других систематических обзорах была документально подтверждена эффективность DHI в отношении отдельных специфических факторов риска ССЗ. Whittaker и соавт. [7] сообщают об увеличении частоты отказов от курения во множестве различных исследований. Более того, еще в одной статье говорится о том, что DHI положительно влияет на изменение образа жизни [8] и физическую активность [9]. Liang и соавт. [10] сообщают о снижении приблизительно на 0,5% уровня  $Hb_{A1c}$  в 22 исследованиях, оценивавших использование программ для мобильного телефона или текстовых сообщений у участников с диабетом. Uhlig и соавт. [11] установили благоприятное изменение АД в течение 6 мес в 26 отдельных исследованиях, хотя они отметили отсутствие улучшения в отношении АД в течение 12 мес. Отдельным метаанализом 36 исследований по снижению массы тела установлено, что в 71% исследований наблюдается снижение массы тела в какой-либо форме, хотя гетерогенность участников и процедур не позволяет провести общую оценку снижения массы тела, достигаемого при помощи DHI [12].

В настоящем систематическом обзоре и метаанализе авторы отметили приблизительно 40% снижение RR в отношении исходов ССЗ при использовании DHI, в частности с особым воздействием при вторичной профилактике ССЗ и у пациентов с СН. Это снижение больше, чем наблюдается при использовании других, более распространенных профилактических мер, таких как применение статинов [70], аспирина [71] или снижение артериального давления при помощи блокады  $\beta$ -адренорецепторов [72]. Более того, согласно результатам данного анализа, снижение абсолютного риска в развитии сердечно-сосудистых осложнений составило 6,5% и 7,5% в группах вторичной профилактики, судя по экстраполяции результатов. Этот показатель можно интерпретировать как необходимость лечения для 14 и 16 пациентов соответственно (чтобы предотвратить 1 событие), что также превышает указываемую абсолютную пользу от применения других, рекомендуемых руководствами, мер. Поскольку применение DHI не приводит к прямому снижению риска ССЗ, наблюдаемая польза, вероятно, отражает увеличение применения препаратов, рекомендуемых руководствами по доказательной медицине, таких как статины, аспирин или  $\beta$ -блокаторы.

Авторы выявили значимое улучшение в отношении факторов риска, т.е. снижение массы тела, ИМТ, артериального давления и уровня холестерина ЛПНП у пациентов, обращающихся за первичной профилактикой ССЗ. Эти улучшения не интерпретируются как улучшение исходов ССЗ в рамках исследований первичной профилактики частично из-за групп участников исследований с низким уровнем

риска, а также недостаточной продолжительностью последующего наблюдения. Напротив, авторы выявили значимое снижение этих событий в исследованиях вторичной профилактики, несмотря на недостаточно единообразное снижение факторов риска ССЗ в этих исследованиях. Такую гетерогенность результатов в рамках существующих исследований объяснить нелегко, и она должна послужить стимулом дальнейших исследований DHI, сфокусированных на углублении понимания параметров, определяющих успех специфических DHI в конкретных группах.

В данном исследовании имелись некоторые ограничения. В попытке провести всеобъемлющую оценку влияния DHI на ССЗ авторы собирали данные, относившиеся к различным модальностям DHI, применявшимся в различных группах. Поэтому, как отмечалось ранее, в результате вариабельности групп исследований, типов DHI, групп сравнения и длительности последующих наблюдений, наблюдалась гетерогенность результатов. Эту полученную при анализе гетерогенность не удается объяснить гетерогенностью модальностей DHI или дизайна исследований. Однако, несмотря на наблюдаемую гетерогенность, имеющиеся данные демонстрируют общую пользу от применения DHI с целью профилактики ССЗ. Тем не менее наблюдаемый уровень гетерогенности не позволяет сделать окончательные выводы в отношении специфических DHI, которые следует применять в клинике с целью профилактики ССЗ в настоящее время.

Кроме того, в данном анализе было невозможно оценить такие факторы, как изменение поведения и методы мотивации, причем каждый из них может оказывать влияние на исходы исследований или вносить вклад в эффективность DHI. В последующей работе особенно важны исследования, направленные на улучшение оценки этих факторов. Несмотря на указанные ограничения, проведенные исследования подтверждают, что технологический прогресс, такой как DHI, может оказать положительное воздействие на профилактическую сердечно-сосудистую медицину.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщенные и проанализированные в рамках данного систематического обзора данные показали общую пользу применения DHI в отношении исходов ССЗ в целом (события при ССЗ, случаи госпитализации и смертность от всех причин) в сравнении с обычным лечением. Дополнительное улучшение было обусловлено улучшением исходов ССЗ в группах высокого риска, например, пациентов с СН или пациентов с целенаправленной вторичной профилактикой ССЗ. Цифровые медицинские технологии были также связаны с улучшением факторов риска ССЗ в исследованиях первичной профилактики, что позволило сделать вывод о возможном положительном воздействии DHI у широкого спектра участников и в самых различных ситуациях. Необходимы дальнейшие исследования с целью установления наиболее эффективных модальностей DHI, а также для лучшего понимания детерминант их успешности в конкретных группах сердечно-сосудистого риска.



## БЛАГОДАРНОСТИ

В проведении данного исследования и подготовке данной статьи никакие финансирующие агентства не принимали участие. Высказанные мнения являются мнениями авторов и не обязательно отражают точку зрения Национальных институтов здравоохранения (National Institutes of Health). Свой вклад в данную работу внесли все авторы.

Авторы выражают благодарность Программе клинических и трансляционных наук (Clinical and Translational Science program) Клиники Мейо (Mayo Clinic), включая факультет и персонал курса CTSC 5740 (Dr M. Hassan Murad, Dr Victor Montori и Ms. Jesse Welsh) за руководство. Авторы данной статьи глубоко признательны 28 авторам, которые ответили на просьбу о предоставлении информации, касающейся их исследований, чтобы улучшить достоверность извлекаемых данных и их оценки.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МАТЕРИАЛ, РАЗМЕЩЕННЫЙ ОНЛАЙН

Дополнительный материал можно найти в сети по адресу [www.mayoclinicproceedings.org](http://www.mayoclinicproceedings.org).

Поддержка в виде гранта: настоящая работа проведена при финансовой поддержке фонда BIRD Foundation, грантами Национальных институтов здравоохранения (National Institutes of Health) HL-92954 и AG-31750, а также Фонда Мейо (Mayo Foundation).

Корреспонденция: Amir Lerman, MD, Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905 ([lerman.amir@rnyo.edu](mailto:lerman.amir@rnyo.edu)).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics 2012 update; a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2012. Vol. 125, N 1. P. 188–197.
2. Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. 2008. Vol. 117, N 4. P. e25–e146.
3. Yusef S., Hawkins S., Ounpus S. et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. 2004. Vol. 364, N 9438. P. 937–952.
4. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2013 update; a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2013. Vol. 127, N 1. P. 143–152.
5. Pfuntner A., Wier L.M., Steiner C. Costs for Hospital Stays in the United States, 2010. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality, 2013: HCUP Statistical Brief 146.
6. Pagoto S., Bennett G.G. How behavioral science can advance digital health // *Transl. Behav. Med.* 2013. Vol. 3, N 3. P. 271–276.
7. Whittaker R., McRobbie H., Bullen C., Borland R. et al. Mobile phone-based interventions for smoking cessation // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Issue 11: CD006611.
8. Webb T.L., Joseph J., Yardley L., Michie S. Using the Internet to promote health behavior change: a systematic review and meta-analysis of the impact of theoretical basis, use of behavior change techniques, and mode of delivery on efficacy // *J. Med. Internet Res.* 2010. Vol. 12, N 1. P. e4.
9. Fanning J., Mullen S.P., McAuley E. Increasing physical activity with mobile devices: a meta-analysis // *J. Med. Internet Res.* 2012. Vol. 14, N 6. P. e161.
10. Liang X., Wang Q., Yang X. et al. Effect of mobile phone intervention for diabetes on glycaemic control: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2011. Vol. 28, N 4. P. 455–463.
11. Uhlig K., Patel K., Ip S., Kitsios G.D. et al. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 159, N 3. P. 185–194.
12. Stephens J., Allen J. Mobile phone interventions to increase physical activity and reduce weight: a systematic review // *J. Cardiovasc. Nurs.* 2013. Vol. 28, N 4. P. 320–329.
13. Aitken M., Gauntlet C. Patient Apps for Improved Healthcare: From Novelty to Mainstream. Parsippany, NJ : IMS Institute for Healthcare Informatics, 2013.
14. Moher D., Liberati L.A., Tetzlaff J., Altman D.G.; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses: the PRISMA statement // *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 151, N 4. P. 264–269.
15. Higgins J., Altman D. Cochrane Handbook (Version 5) Sections relating to new risk-of-bias tool. URL: <http://training.cochrane.org/authors/intervention-reviews/core-topics/risk-bias> (Accessed January 1, 2014).
16. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute website. URL: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm) (Accessed January 1, 2014).
17. Nolan R.P., Liu S., Shoemaker J.K. et al. Therapeutic benefit of Internet-based lifestyle counselling for hypertension // *Can. J. Cardiol.* 2012. Vol. 28, N 3. P. 390–396.
18. Wister A., Loewen N., Kennedy-Symonds H., McGowan B. et al. One-year follow-up of a therapeutic lifestyle intervention targeting cardiovascular disease risk // *CMAJ*. 2007. Vol. 177, N 8. P. 859–865.
19. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses // *BMJ*. 2003. Vol. 327, N 7414. P. 557–560.
20. Appel L.J., Clark J.M., Yeh H.C. et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365, N 21. P. 1959–1968.
21. Blasco A., Carmona M., Fernandez-Lozano I. et al. Evaluation of a telemedicine service for the secondary prevention of coronary artery disease // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2012. Vol. 32, N 1. P. 25–31.
22. Dendale P., De Keulenaer G., Troisfontaines P. et al. Effect of a telemonitoring-facilitated collaboration between general practitioner and heart failure clinic on mortality and rehospitalization rates in severe heart failure: the TEMA-HF 1 (TElemonitoring in the Management of Heart Failure) study // *Eur. J. Heart Fail.* 2012. Vol. 14, N 3. P. 333–340.



23. Frederix I., Driessche N.V., Hansen D. et al. Increasing the medium-term clinical benefits of hospital-based cardiac rehabilitation by physical activity telemonitoring in coronary artery disease patients // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015. Vol. 22, N 2. P. 150–158.
24. Green B.B., Anderson M.L., Cook A.J. et al. A trial of web-based dietitian care for hypertension control: weight loss effects on blood pressure [abstract] // *J. Clin. Hypertens.* 2012. Vol. 14, suppl. 1. P. 64.
25. Reid R.D., Morrin L.I., Beaton L.J. et al. Randomized trial of an Internet-based computer-tailored expert system for physical activity in patients with heart disease // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2012. Vol. 19, N 6. P. 1357–1364.
26. Scherr D., Kastner P., Kollmann A. et al.; Mobitel Investigators. Effect of home-based telemonitoring using mobile phone technology on the outcome of heart failure patients after an episode of acute decompensation: randomized controlled trial // *J. Med. Internet Res.* 2009. Vol. 11, N 3. P. e34.
27. Southard B.H., Southard D.R., Nuckolls J. Clinical trial of an Internet-based case management system for secondary prevention of heart disease // *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2003. Vol. 23, N 5. P. 341–348.
28. Vernooij J.W., Kaasjager H.A., van der Graaf Y. et al.; SMART Study Group. Internet based vascular risk factor management for patients with clinically manifest vascular disease: randomized controlled trial // *BMJ.* 2012. Vol. 344. P. e3750.
29. Andersen L.L., Sundstrup E., Boysen M., Jakobsen M.D. et al. Cardiovascular health effects of Internet-based encouragements to do daily workplace stair-walks: randomized controlled trial // *J. Med. Internet Res.* 2013. Vol. 15, N 6. P. e127.
30. Bennett G.G., Herring S.J., Puleo E., Stein E.K. et al. Web-based weight loss in primary care: a randomized controlled trial // *Obesity (Silver Spring)*. 2010. Vol. 18, N 2. P. 308–313.
31. Bennett G.G., Warner E.T., Glasgow R.E. et al.; Be Fit, Be Well Study Investigators. Obesity treatment for socioeconomically disadvantaged patients in primary care practice // *Arch. Intern. Med.* 2012. Vol. 172, N 7. P. 565–574.
32. Bennett G.G., Foley P., Levine E. et al. Behavioral treatment for weight gain prevention among black women in primary care practice: a randomized clinical trial // *JAMA Intern. Med.* 2013. Vol. 173, N 19. P. 1770–1777.
33. Bove A.A., Homko C.J., Santamore W.P., Kashem M. et al. Managing hypertension in urban underserved subjects using telemedicine—A clinical trial // *Am. Heart J.* 2013. Vol. 165, N 4. P. 615–621.
34. Broekhuizen K., van Poppel M.N., Koppes L.L., Kindt I. et al. No significant improvement of cardiovascular disease risk indicators by a lifestyle intervention in people with familial hypercholesterolemia compared to usual care: results of a randomised controlled trial // *BMC Res. Notes.* 2012. Vol. 5. P. 181.
35. Claes N., Jacobs N., Clays E., Schrooten W. et al. Comparing the effectiveness of two cardiovascular prevention programmes for highly educated professionals in general practice: a randomised clinical trial // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2013. Vol. 13. P. 38.
36. Colkesen E.B., Ferket B.S., Tijssen J.G., Kraaijenhagen R.A. et al. Effects on cardiovascular disease risk of a Web-based health risk assessment with tailored health advice: a follow-up study // *Vasc. Health Risk Manag.* 2011. Vol. 7. P. 67–74.
37. Dekkers J.C., van Wier M.F., Ari ns G.A. et al. Comparative effectiveness of lifestyle interventions on cardiovascular risk factors among a Dutch overweight working population: a randomized controlled trial // *BMC Public Health.* 2011. Vol. 11, N 1. P. 49.
38. Frisch S., Zittermann A., Berthold H.K. et al. A randomized controlled trial on the efficacy of carbohydrate-reduced or fat-reduced diets in patients attending a telemedically guided weight loss program // *Cardiovasc. Diabetol.* 2009. Vol. 8. P. 36.
39. Goessens B.M., Visseren F.L., de Nooijer J. et al. A pilot-study to identify the feasibility of an Internet-based coaching programme for changing the vascular risk profile of high-risk patients // *Patient Educ. Couns.* 2008. Vol. 73, N 1. P. 67–72.
40. Hansen A.W., Gronbaek M., Helge J.W., Severin M. et al. Effect of a Web-based intervention to promote physical activity and improve health among physically inactive adults: a population-based randomized controlled trial // *J. Med. Internet Res.* 2012. Vol. 14, N 5. P. e145.
41. Jacobs N., De Bourdeaudhuij I., Thijs H., Dendale P. et al. Effect of a cardiovascular prevention program on health behavior and BMI in highly educated adults: a randomized controlled trial // *Patient Educ. Couns.* 2011. Vol. 85, N 1. P. 122–126.
42. Joo N.S., Kim B.T. Mobile phone short message service messaging for behaviour modification in a community-based weight control programme in Korea // *J. Telemed. Telecare.* 2007. Vol. 13, N 8. P. 416–420.
43. Kim C.J., Kang S. Development and a pilot test of an Internet-based cardiovascular risk reduction program for Korean male workers with metabolic syndrome // *Comput. Inform. Nurs.* 2013. Vol. 31, N 4. P. 157–166.
44. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Shvartz V.A., Posnenkova O.M. et al. Active ambulatory care management supported by short message services and mobile phone technology in patients with arterial hypertension // *J. Am. Soc. Hypertens.* 2012. Vol. 6, N 5. P. 346–355.
45. Kulick D., Langer R.D., Ashley J.M., Gans K.M. et al. Live well: a practical and effective low-intensity dietary counseling intervention for use in primary care patients with dyslipidemia – a randomized controlled pilot trial // *BMC Fam. Pract.* 2013. Vol. 14. P. 59.
46. Lieber S.B., Redberg R.F., Blumenthal R.S., Gandhi A. et al. A national interactive Web-based physical activity intervention in women, evaluation of the American Heart Association Choose to Move program 2006–2007 // *Am. J. Cardiol.* 2012. Vol. 109, N 12. P. 1754–1760.
47. Logan A.G., Irvine M.J., McIsaac W.J. et al. Effect of home blood pressure telemonitoring with self-care support on uncontrolled systolic hypertension in diabetics // *Hypertension.* 2012. Vol. 60, N 1. P. 51–57.
48. Lombard C., Deeks A., Jolley D., Ball K. et al. A low intensity, community based lifestyle programme to prevent weight gain in women with young children: cluster randomised controlled trial // *BMJ.* 2010. Vol. 341. P. c3215.
49. Marquez Contreras E., de la Figuera von Wichmann M., Gil Guillen V. et al. Effectiveness of an intervention to provide information to patients with hypertension as short text messages and reminders sent to their mobile phones (HTA-Alert) [in Spanish] // *Aten. Primaria.* 2004. Vol. 34, N 8. P. 399–405.
50. McManus R.L., Mant J., Bray E.P. et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376, N 9736. P. 163–172.
51. McTigue K.M., Conroy M.B., Hess R. et al. Using the Internet to translate an evidence-based lifestyle intervention into practice // *Telemed. J. E. Health.* 2009. Vol. 15, N 9. P. 851–858.
52. Nolan R.P., Upshur R.E., Lynn H. et al. Therapeutic benefit of preventive telehealth counseling in the Community Outreach Heart Health and Risk Reduction Trial // *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol. 107, N 5. P. 690–696.
53. Park M.J., Kim H.S. Evaluation of mobile phone and Internet intervention on waist circumference and blood pressure in postmenopausal



women with abdominal obesity // *Int. J. Med. Inform.* 2012. Vol. 81, N 6. P. 388–394.

54. Rossi M.C., Nicolucci A., Pellegrini F. et al. Interactive diary for diabetes: a useful and easy-to-use new telemedicine system to support the decision-making process in type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* 2009. Vol. 11, N 1. P. 19–24.

55. Rossi M.C., Perozzi C., Consorti C. et al. An interactive diary for diet management (DAI): a new telemedicine system able to promote body weight reduction, nutritional education, and consumption of fresh local produce // *Diabetes Technol. Ther.* 2010. Vol. 12, N 8. P. 641–647.

56. Senesael E., Borgermans L., Van De Vijver E., Devroey D. Effectiveness of a quality improvement intervention targeting cardiovascular risk factors: are patients responsive to information and encouragement by mail or post? // *Vasc. Health Risk Manag.* 2013. Vol. 9. P. 13–20.

57. Sheridan S.L., Draeger L.B., Pignone M.P. et al. A randomized trial of an intervention to improve use and adherence to effective coronary heart disease prevention strategies // *BMC Health Serv. Res.* 2011. Vol. 11. P. 331.

58. Stuckey M., Russell-Minda E., Read E. et al. Diabetes and Technology for Increased Activity (DaTA) study: results of a remote monitoring intervention for prevention of metabolic syndrome // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2011. Vol. 5, N 4. P. 928–935.

59. Thiboutot J., Sciamanna C.N., Falkner B. et al. Effects of a Web-based patient activation intervention to overcome clinical inertia on blood pressure control: cluster randomized controlled trial // *J. Med. Internet Res.* 2013. Vol. 15, N 9. P. e158.

60. Verheijden M., Bakx J.C., Akkermans R. et al. Web-based targeted nutrition counselling and social support for patients at increased cardiovascular risk in general practice: randomized controlled trial // *J. Med. Internet Res.* 2004. Vol. 6, N 4. P. e44.

61. Wakefield B.J., Holman J.E., Ray A. et al. Effectiveness of home telehealth in comorbid diabetes and hypertension: a randomized, controlled trial // *Telemed. J. E. Health.* 2011. Vol. 17, N 4. P. 254–261.

62. Widmer R.J., Allison T.G., Keane B., Dallas A. et al. Using an online, personalized program reduces cardiovascular risk factor profiles in a motivated, adherent population of participants // *Am. Heart J.* 2014. Vol. 167, N 1. P. 93–100.

63. Wong C.K., Fung C.S., Siu S.C. et al. A short message service (SMS) intervention to prevent diabetes in Chinese professional drivers with pre-diabetes: a pilot single-blinded randomized controlled trial // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2013. Vol. 102, N 3. P. 158–166.

64. Korzeniowska-Kubacka I., Dobraszkiewicz-Wasilewska B., Bilinska M., Rydzewska E. et al. Two models of early cardiac rehabilitation in male patients after myocardial infarction with preserved left ventricular function: comparison of standard out-patient versus hybrid training programmes // *Kardiol. Pol.* 2011. Vol. 69, N 3. P. 220–226.

65. Lee Y.H., Hur S.H., Sohn J. et al. Impact of home-based exercise training with wireless monitoring on patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention // *J. Korean Med. Sci.* 2013. Vol. 28, N 4. P. 564–568.

66. Maric B., Kaan A., Araki Y., Ignaszewski A. et al. The use of the Internet to remotely monitor patients with heart failure // *Telemed. J. E. Health.* 2010. Vol. 16, N 1. P. 26–33.

67. Theissing J., Deck R., Raspe H. Liveonline aftercare in patients with abdominal obesity in cardio-diabetological rehabilitation: findings of a randomized controlled study [in German] // *Rehabilitation (Stuttg.)*. 2013. Vol. 52, N 3. P. 153–154.

68. Zutz A., Ignaszewski A., Bates J., Lear S.A. Utilization of the Internet to deliver cardiac rehabilitation at a distance: a pilot study // *Telemed. J. E. Health.* 2007. Vol. 13, N 3. P. 323–330.

69. Beatty A.L., Fukuoka Y., Whooley M.A. Using mobile technology for cardiac rehabilitation: a review and framework for development and evaluation // *J. Am. Heart Assoc.* 2013. Vol. 2, N 6. P. e000568.

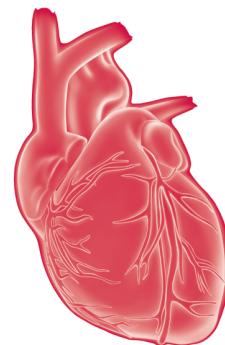
70. Taylor F., Ward K., Moore T.H.M. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Issue 1: CD004816.

71. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet.* 2009. Vol. 373, N 9678. P. 1849–1860.

72. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: metaanalysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *BMJ.* 2009. Vol. 338. P. b1665.



# Рецидивы отека легких у больных с двусторонним стенозом почечных артерий (синдром Пикеринга)



Е.В. Ефремова,  
А.М. Шутов,  
Э.К. Кирищева

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»

Впервые развитие отека легких у больных с двусторонним стенозом почечных артерий (СПА) в 1988 г. описали Т.Г. Pickering и соавт., и в дальнейшем рецидивы отека легких у больных со СПА получили название синдрома Пикеринга (Pickering syndrome). Авторы сообщили об 11 пациентах с артериальной гипертензией с двусторонним СПА, у которых наблюдались эпизоды острой сердечной недостаточности. В настоящем обзоре анализируется литература, затрагивающая вопросы патогенеза, диагностики и лечения больных с синдромом Пикеринга.

## Ключевые слова:

отек легких, вазоренальная гипертензия, синдром Пикеринга, стеноз почечных артерий

## Relapses of pulmonary edema in patients with bilateral renal artery stenosis (the Pickering syndrome)

E.V. Efremova, A.M. Shutov,  
E.K. Kirishcheva

Ulyanovsk State University

In 1988 T.G. Pickering et al. described the development of pulmonary oedema in patients with bilateral renal artery stenosis. The authors reported a series of 11 hypertensive patients with bilateral RAS, who presented with a history of multiple episodes of acute heart failure. This review examines the literature which discusses the pathogenesis, diagnosis and treatment of patients with Pickering syndrome.

## Keywords:

pulmonary oedema, vasorenal hypertension, Pickering syndrome, renal artery stenosis

**В**азоренальная гипертензия – одна из частых форм вторичных артериальных гипертензий. Основной причиной развития вазоренальной гипертензии является атеросклеротический стеноз почечных артерий (СПА), который наблюдается у 1–5% больных с артериальной гипертензией, достигая 7–10% в старшей возрастной группе [1–3], 20% этих больных имеют двусторонний СПА [4]. Обусловленный атеросклерозом СПА не всегда является причиной артериальной гипертензии, часто он развивается у больных, уже имеющих артериальную гипертензию, нередко меняя ее течение, приводя к рефрактерной артериальной гипертензии, ишемической нефропатии и терминальной почечной недостаточности, а также высокой частоте сердечно-сосудистых осложнений, что определяет важность данной патологии для современной медицины. Одним из редких, но чрезвычайно опасных проявлений двустороннего СПА является развитие отека легких, чему и посвящен настоящий обзор.

## Патогенез

Впервые развитие отека легких у больных с двусторонним СПА в 1988 г. описали Т.Г. Pickering и соавт. [5], впоследствии рецидивы отека легких у больных со СПА получили название синдрома Пикеринга (Pickering syndrome). Авторы сообщили о 11 пациентах с артериальной гипертензией и двусторонним СПА, у которых отмечались эпизоды острой сердечной недостаточности. Отек легких при СПА развивается внезапно и стремительно вследствие быстрого накопления жидкости в интерстициальной ткани. Отек легких встречается почти исключительно у пациентов с двусторонним СПА или при одностороннем стенозе единственной почки [4, 6], хотя описаны случаи рецидивов отека легких у больных с односторонним СПА [7]. Развитие отека легких у больных со СПА зависит как от степени артериальной гипертензии, так и от функционального состояния почек.



Патогенез отека легких у больных с двусторонним СПА изучен недостаточно. Обсуждаются 3 основных механизма: нарушение выведения натрия, развитие диастолической дисфункции и нарушение легочного альвеолярно-капиллярного барьера [4, 6, 8–10]. По результатам экспериментальных исследований выделены патофизиологические различия при одностороннем и двустороннем СПА [9]. У больных с односторонним СПА происходит уменьшение перфузии почки с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к задержке натрия и жидкости. Одновременно происходит стимуляция симпатической нервной системы, что также приводит к ишемии почки и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. До тех пор пока функция контралатеральной почки сохранена, объемная перегрузка предотвращается путем увеличения экскреции натрия (прессорный натрийурез) [10]. Данный компенсаторный механизм отсутствует у пациентов с двусторонним СПА, когда из-за нарушения перфузии обеих почек возможности адекватного прессорного натрийуреза ограничены. Экспериментально показано, если перфузионное давление в почечных артериях низкое, что наблюдается при двустороннем СПА, высокий уровень циркулирующего ангиотензина II вызывает повышение артериального давления и задержку натрия, в результате чего может быстро развиться отек легких [11].

Артериальная гипертензия у пациентов со СПА приводит к гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и к его диастолической дисфункции [12]. Диастолическая дисфункция является важным компонентом в патогенезе синдрома Пикеринга: даже небольшое увеличение конечного диастолического объема ЛЖ может привести к увеличению конечного диастолического давления ЛЖ, давления в полости левого предсердия и в легочных венах [13]. Ситуация усугубляется тахикардией, которая уменьшает продолжительность диастолы, снижая наполнение ЛЖ и приводя к ретроградному повышению давления в легочных венах. Чрезмерная симпатическая активация не только ведет к тахикардии, но и повышает сосудистое сопротивление. Таким образом, больные с диастолической дисфункцией чрезвычайно быстро реагируют на изменения внутрисосудистого объема и симпатическую активацию [14, 15]. После того как интракапиллярное давление превысит 20–25 мм рт.ст., происходит переход жидкости сначала в интерстиций, а затем и в альвеолы. Повышение уровня нейрогуморальных медиаторов (ангиотензина II, катехоламинов и эндотелина-1) приводит к увеличению проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера [13, 16].

Развитие отека легких в свою очередь приводит к снижению систолической функции ЛЖ, что способствует снижению перфузии почек, т.е. возникает порочный круг [16]. Следует отметить, что во многих клинических наблюдениях у больных отмечалось снижение функции почек; хорошо известно, что больные с хронической болезнью почек предрасположены к внеклеточной гипергидратации с развитием отека легких [4, 6, 16].

## Клиническая картина

Особенности клинической картины при синдроме Пикеринга – быстро нарастающая одышка, переходящая в удушье. Наблюдается участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры верхнего плечевого пояса и грудной клетки. При аускультации легких выслушиваются влажные хрипы. Систолическая функция ЛЖ, как правило, остается сохранной [13, 16]. У многих больных с синдромом Пикеринга снижена функция почек [4, 6], однако корейские авторы описали развитие отека легких у пациента 64 лет с односторонним СПА при сохранной функции почек [7]. Важно отметить, что у 90% больных наблюдались рецидивы отека легких [4, 6].

## Диагностика

Атеросклероз почечных артерий можно заподозрить при рефрактерной артериальной гипертензии, а также при отеке легких, причину которого трудно объяснить. У 40% больных при аускультации выслушивается систолический шум над брюшным отделом аорты. При инструментальных методах обследования (УЗИ, КТ, МРТ) у 70% больных выявляется разница в размерах почек, превышающая 1,5 см [17, 18].

Скрининговым исследованием для выявления СПА является дуплексное сканирование с цветным доплеровским картированием почечных артерий. Однако результативность метода во многом зависит от опыта врача и уровня аппаратуры. Кроме того, с диагностической целью используют радиоизотопные методы исследования (проба с капотеном выполняется при сохранной функции почек – СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), магнитно-резонансную ангиографию [17, 18]. Функциональную значимость СПА можно оценить при помощи катетеризации почечных вен с определением соотношения активности ренина в плазме крови с обеих сторон и в нижней полой вене [19]. «Золотым стандартом» в диагностике СПА является почечная ангиография, ее выполнение оправданно при достаточно весомых основаниях не только для окончательной верификации диагноза, но и для последующего оперативного лечения [18–20].

Атеросклероз почечных артерий часто диагностируется у больных с атеросклерозом коронарных, сонных и бедренных артерий [21]. Наличие у больного в анамнезе ишемической болезни сердца затрудняет дифференциальную диагностику кардиогенного и быстро прогрессирующего отека легких у больных со СПА [5, 22]. Помимо рентгенологического, ЭКГ и ЭхоКГ исследований с целью дифференциальной диагностики с кардиогенным отеком легких определяют уровни кардиоспецифических ферментов и мозгового натрийуретического пептида. Давление заклинивания при синдроме Пикеринга сохраняется в пределах нормы, и это важно учитывать при дифференциальной диагностике с кардиогенным отеком легких [13], однако в повседневной практике это исследование далеко не всегда доступно.

## Лечение

Лечение синдрома Пикеринга проходит в два этапа: неотложные мероприятия при внезапном развитии отека лег-





ких и лечение пациента после стабилизации состояния [4, 13]. Для лечения отека легких у больных с артериальной гипертензией используют антигипертензивные препараты. При этом ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II при двустороннем СПА противопоказаны, а при одностороннем стенозе не желательны, так как могут привести к острому повреждению почек. Последнее особенно актуально для больных с хронической болезнью почек вследствие ишемической нефропатии, которая предрасполагает к развитию острого повреждения почек. Петлевые диуретики приводят к натрийурезу и выведению жидкости, что оправданно [4, 23], но требуется осторожности при использовании больших доз препаратов, которые могут привести к гиповолемии и ухудшению функции почек, которая у большинства больных и без того снижена. Внутригоспитальная летальность при отеке легких составляет около 7% [24].

После стабилизации состояния методом выбора при синдроме Пикеринга является почечная реваскуляризация, позволяющая снизить уровень артериального давления, улучшить перфузию почек, увеличив скорость клубочковой фильтрации и натрийурез [4, 6, 25–29]. Хирургические методы и чрескожная реваскуляризация были успешно использованы в ряде клиник для лечения СПА, в том числе у больных с синдромом Пикеринга [4]. D.T. van den Berg и соавт. [6] проанализировали 25 публикаций, в которых были описаны больные со СПА и внезапно развившимся отеком легких, а также 7 публикаций об исследованиях, включавших 94 больных со СПА, хронической сердечной недостаточностью и почечной дисфункцией. У 76% больных с синдромом Пикеринга после реваскуляризации рецидивов отека легких не наблюдалось, кроме того, уменьшился функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ХСН), улучшилась функция почек. Наблюдавшиеся рецидивы отека легких были связаны с рестенозом почечных артерий или развитием аритмий.

В одном из центров из 207 больных, подвергнутых ангиопластике или стентированию почечных артерий, до реваскуляризации 39 (19%) имели эпизоды острой декомпенсации ХСН или внезапно развившегося отека легких. У 18 (46%) из них был двусторонний СПА. После реваскуляризации у 28 (72%) пациентов улучшился контроль артериального давления, у 20 (51%) снизился уровень креатинина сыворотки крови, 30 (77%) не имели госпитализаций на протяжении 21 мес наблюдения. Важно, что увеличилось число больных, которые после реваскуляризации стали получать ингибиторы АПФ, столь необходимые этой категории больных по показанию ХСН [25].

Стентирование имеет преимущество над баллонной ангиопластикой, особенно при атеросклеротическом поражении почечных артерий [25]. Хирургическая коррек-

ция СПА связана с более высоким риском осложнений и более высокой смертностью, чем чрескожные эндоваскулярные методы [6, 26].

Что касается рекомендаций крупных медицинских обществ, синдром Пикеринга является показанием для реваскуляризации почек с целью предотвращения рецидивов отека легких согласно ACC/AHA Guidelines, 2005 (класс I, B) [29], пересмотр рекомендаций в 2011 г. не коснулся этого вопроса, так как нет убедительных данных для изменения этой рекомендации [30]. В Канадских рекомендациях по артериальной гипертензии 2015 г. отек легких при СПА относят к показаниям для стентирования, но со скромным уровнем доказанности (D) [31].

Вместе с тем 2 крупных проспективных исследования не показали очевидных преимуществ реваскуляризации почек по сравнению с медикаментозной терапией. В исследование ASTRAL было включено 806 больных с атеросклеротическим СПА, половина из них получала статины и антиагреганты, а также медикаментозную терапию, направленную на коррекцию артериальной гипертензии, другой половине проведена реваскуляризация. Срок наблюдения составил 5 лет. Не установлено преимуществ реваскуляризации по сравнению с медикаментозной терапией [26]. В исследование CORAL были включены 947 больных с атеросклеротическим СПА и артериальной гипертензией или хронической болезнью почек, которые получали медикаментозную терапию или медикаментозную терапию плюс стентирование почечных артерий. Период наблюдения составил около 4 лет (медиана – 43 мес). Стентирование почечных артерий не имело преимуществ по сравнению с медикаментозной терапией [32].

В Рекомендациях по артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов реваскуляризация не рекомендована при атеросклеротическом СПА, если в последние 6–12 мес наблюдалась стабильная функция почек, а артериальная гипертензия контролируется посредством оптимальной медикаментозной терапии (класс III, B) [17]. В целом, как свидетельствует Кохрановская база данных (Cochrane Database, 2014), при атеросклеротическом СПА стентирование не имеет очевидных преимуществ перед лекарственной терапией, за исключением, вероятно, большего снижения диастолического артериального давления и уменьшения потребности в антигипертензивных препаратах [33].

Таким образом, в лечении вазоренальной гипертензии на первое место выходит оптимальная медикаментозная терапия, возможным показанием для стентирования являются рецидивы отека легких у больных с гемодинамически значимым СПА. Может обсуждаться вопрос о стентировании почечных артерий при рефрактерной артериальной гипертензии и быстром снижении функции почек.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ефремова Елена Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и профессиональных болезней медицинской факультета ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»  
E-mail: lena\_1953@mail.ru



**Шутов Александр Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»

E-mail: amshu@mail.ru

**Кирищева Эльза Камилевна** – аспирант кафедры терапии и профессиональных болезней медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»

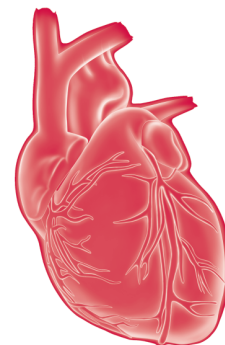
Телефон: (8422) 55-27-08

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pearce J.D., Craven B.L., Craven T.E. et al. Progression of atherosclerotic renovascular disease: A prospective population-based study // *J. Vasc. Surg.* 2006. Vol. 44. P. 955–962.
2. Derx F.H., Schalekamp M.A. Renal artery stenosis and hypertension // *Lancet.* 1994. Vol. 344. P. 237–239.
3. Ram C.V. Renovascular hypertension // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1997. Vol. 6. P. 575–579.
4. Messerli F.H., Bangalore S., Makani H. et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome // *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32. P. 2231–2235.
5. Pickering T.G., Herman L., Devereux R.B. et al. Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: treatment by angioplasty or surgical revascularisation // *Lancet.* 1988. Vol. 2. P. 551–552.
6. van den Berg D.T., Deinum J., Postma C.T. et al. The efficacy of renal angioplasty in patients with renal artery stenosis and flash oedema or congestive heart failure: a systematic review // *Eur. J. Heart. Fail.* 2012. Vol. 14, N 7. P. 773–781.
7. Hye Jin Noh, Hyun Chul Jo, Ji Hyun Yang et al. Flash pulmonary edema in a patient with unilateral renal artery stenosis and bilateral functioning kidneys // *Korean Circ. J.* 2010. Vol. 40, N 1. P. 42–45.
8. Gandhi S.K., Powers J.C., Nomeir A.M. et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 17–22.
9. Rundback J.H., Murphy T.P., Cooper C., Weintraub J.L. Chronic renal ischemia: pathophysiologic mechanisms of cardiovascular and renal disease // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2002. Vol. 13. P. 1085–1092.
10. Grisk O., Rettig R. Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension // *Cardiovasc. Res.* 2004. Vol. 61. P. 238–246.
11. Hall J.E., Granger J.P., Hester R.L. et al. Mechanisms of escape from sodium retention during angiotensin II hypertension // *Am. J. Physiol.* 1984. Vol. 246. P. F627–F634.
12. Mandinov L., Eberli F.R., Seiler C., Hess O.M. Diastolic heart failure // *Cardiovasc. Res.* 2000. Vol. 45. P. 813–825.
13. Чучалин А.Г. Отек легких: физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких : науч. изд. // Пульмонология. 2005. № 4. С. 9–18.
14. Roman M.J., Pickering T.G., Schwartz J.E. et al. Relation of arterial structure and function to left ventricular geometric patterns in hypertensive adults // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996. Vol. 28. P. 751–756.
15. Kawaguchi M., Hay I., Fetis B., Kass D.A. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations // *Circulation.* 2003. Vol. 107. P. 714–720.
16. Rimoldi S.F., Yuzefpolskaya M., Allemann Y., Messerli F. Flash pulmonary edema // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2009. Vol. 52. P. 249–259.
17. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31, N 7. P. 1281–1357.
18. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. М., 2013.
19. Caielli P., Frigo A.C., Pengo M.F. Treatment of atherosclerotic renovascular hypertension: review of observational studies and a meta-analysis of randomized clinical trials // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015. Vol. 30, N 4. P. 541–553.
20. Paul J.F., Cherrak I., Jalent M.C. et al. Interobserver variability in the interpretation of renal digital subtraction angiography // *Am. J. Roentgenol.* 1999. Vol. 173. P. 1285–1288.
21. Hansen K.J., Edwards M.S., Craven T.E. et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study // *J. Vasc. Surg.* 2002. Vol. 36. P. 443–451.
22. Iantorno M., Pola R., Schinzari F. et al. Association between altered circadian blood pressure profile and cardiac end-organ damage in patients with renovascular hypertension // *Cardiology.* 2003. Vol. 100. P. 114–119.
23. Wierema T.K., Yaqoob M.M. Renal artery stenosis in chronic renal failure: caution is advised for percutaneous revascularization // *Eur. J. Intern. Med.* 2008. Vol. 19. P. 276–279.
24. Parissis J.T., Nikolaou M., Mebazaa A. et al. Acute pulmonary oedema: clinical characteristics, prognostic factors, and in-hospital management // *Eur. J. Heart Fail.* 2010. Vol. 12. P. 1193–1202.
25. Gray B.H., Olin J.W., Childs M.B. et al. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure // *Vasc. Med.* 2002. Vol. 7. P. 275–279.
26. Revascularization versus Medical Therapy for Renal-Artery Stenosis. The ASTRAL Investigators // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 1953–1962.
27. Gray B.H. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles // *J. Hypertens. Suppl.* 2005. Vol. 23. P. 23–29.
28. Mackrell P.J., Langan E.M., Sullivan T.M. et al. Management of renal artery stenosis: effects of a shift from surgical to percutaneous therapy on indications and outcomes // *Ann. Vasc. Surg.* 2003. Vol. 17. P. 54–59.
29. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic) // *Circulation.* 2006. Vol. 113. P. 463–654.
30. Management of Patients with Peripheral Artery Disease (Compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61, N 14. P. 1555–1570.
31. The 2015 Canadian hypertension education program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension // *Can. J. Cardiol.* 2015. Vol. 31, N 5. P. 549–568.
32. Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis. CORAL Investigators // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. P. 13–22.
33. Jenks S., Yeoh S.E., Conway B.R. Balloon angioplasty, with and without stenting, versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery stenosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Issue 12: CD002944.



# Дефекты межпредсердной перегородки: клинические проявления, эхокардиографическая оценка и лечение



М.С. Хохлунов, Т.В. Кислухин,  
С.Е. Шорохов

ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) – это частый врожденный порок сердца, который встречается в форме вторичного или первичного дефекта, а также дефекта венозного или коронарного синуса. Патологически ДМПП часто проявляется лишь во взрослом возрасте аритмиями, парадоксальной эмболией, церебральными абсцессами, легочной гипертензией и правожелудочковой сердечной недостаточностью. Двумерная трансторакальная эхокардиография с цветным доплеровским исследованием играет ведущую роль в диагностике ДМПП. Это неинвазивное исследование позволяет установить диагноз и получить необходимую информацию для определения тактики лечения. Полная эхокардиограмма включает анатомические характеристики дефекта, направление сброса крови, сопутствующие дефекты сердца (аномальный дренаж легочных вен), анатомическую и функциональную характеристику правого желудочка, давление в легочной артерии и соотношение системного и легочного кровотоков. Основными показаниями к окклюзии ДМПП являются объемная перегрузка правого желудочка, а также парадоксальная эмболия, увеличение соотношения легочного и системного кровотока.

## Ключевые слова:

врожденные пороки сердца, дефект межпредсердной перегородки, эхокардиография

## Atrial septal defects: clinical presentations, echocardiographic evaluation and treatment

M.S. Khokhlunov, T.V. Kislukhin, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary  
S.E. Shorokhov

Atrial septal defect (ASD) is a frequent congenital heart disease, which occurs in the form of secondary or birth defect and defect of venous or coronary sinus. Pathophysiology: ASD often occur only in adulthood with arrhythmias, paradoxical embolism, cerebral abscesses, pulmonary hypertension and right ventricular heart failure. Two-dimensional transthoracic echocardiography with color Doppler plays a leading role in diagnosis of ASD. This non-invasive study allows to determine a diagnosis and obtain the necessary information for determine therapeutic approach. Full echocardiogram includes anatomical characteristics of the defect, shunt direction, associated heart defects (anomalous pulmonary veins drainage), anatomical and functional characteristics of the right ventricle, pulmonary pressure and the ratio of the volume of pulmonary flow and systemic flow. The main indications for occlusion of the atrial septal defect are right ventricle volume overload and paradoxical embolism, increase in the ratio of the volume of pulmonary flow and systemic flow.

## Keywords:

congenital heart disease, atrial septal defect, echocardiography

**Д**ефект межпредсердной перегородки (ДМПП) – это врожденный порок сердца, при котором имеется сообщение между правым и левым предсердием. Различают следующие типы ДМПП: вторичный (75% случаев), первичный (10–20% случаев), дефект венозного синуса (5–10% случаев), а также редко встречающийся дефект коронарного синуса [1]. Вторичные ДМПП располагаются в области овальной ямки. Первичные дефекты входят в комплекс дефектов эндокардиальных подушечек. Дефекты венозного синуса располагаются в области впадения верхней или нижней полой вены в правое предсердие и часто сочетаются с аномалиями впадения легочных вен [1, 2]. ДМПП является одним из самых ча-

сто встречающихся врожденных пороков сердца. Распространенность ДМПП составляет 3,89 на 1000 детей и 0,88 на 1000 взрослых. Эти цифры могут быть занижены за счет невыявленных дефектов вследствие неярких клинических проявлений данной патологии [3]. В настоящее время ведутся исследования, цель которых определить роль генетических факторов в этиологии ДМПП [4]. Возможно, в будущем результаты этих исследований помогут в клинической оценке и лечении пациентов с ДМПП. В этой статье мы описываем клинические проявления ДМПП, обсуждаем ведущую роль эхокардиографии в диагностике ДМПП, а также выбор оптимального подхода к хирургическому лечению ДМПП.

## Клинические проявления

В Рекомендациях Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца (АСС/АНА) 2008 г. приведено подробное описание клинических проявлений ДМПП [1]. Клиническая картина данной патологии весьма разнообразна [1, 5]. Очень маленькие дефекты (<5 мм в диаметре) могут не проявляться клинически, в то время как дефекты диаметром 5–10 мм могут вызывать симптомы на четвертой или пятой декаде жизни. Большие дефекты (>10 мм в диаметре) обычно вызывают жалобы на третьей декаде жизни. С возрастом увеличивается жесткость левого желудочка, снижается диастолическое наполнение [6, 7], что увеличивает лево-правый сброс через ДМПП и объемную перегрузку правого желудочка.

Симптомы проявляются одышкой, усталостью, снижением переносимости физической нагрузки или сердцебиением [1]. Некоторые пациенты отмечают синкопальные состояния и даже периферические отеки вследствие правожелудочковой сердечной недостаточности, у других наблюдаются инфекции верхних дыхательных путей.

Предсердные тахикардии, включая фибрилляцию или трепетание предсердий, встречаются примерно у  $1/5$  взрослых с ДМПП [8]. Установлено, что возраст является достоверным фактором риска развития предсердных аритмий у пациентов с ДМПП. Пациенты с ДМПП и предсердными аритмиями имеют средний возраст  $59 \pm 11$  лет против  $37 \pm 13$  лет среди пациентов с ДМПП без предсердных аритмий. В отдаленном периоде прослеживается тенденция к возникновению фибрилляции или трепетания предсердий среди пациентов, оперированных по поводу ДМПП старше 40 лет [2]. В старших возрастных группах трудно оценить вклад ДМПП в риск развития аритмий из-за наличия у пациентов других факторов риска, таких как ожирение и гипертония. Синдром слабости синусового узла может развиваться у пациентов с ДМПП и вследствие долго существующей объемной перегрузки правых отделов сердца [1].

У пациентов с инсультом, транзиторной ишемической атакой или эмболией периферических сосудов и ДМПП можно заподозрить парадоксальную эмболию как основной патоморфологический механизм [9, 10]. Право-левый сброс крови через ДМПП может приводить к венозным тромбозам. Тромбы могут образовываться в ушке левого предсердия при фибрилляции предсердий, а также в периферических венах и венах таза. Возможны случаи воздушной эмболии при попадании воздуха в центральный венозный катетер. Может наблюдаться транзиторный право-левый сброс крови при увеличении давления в правых отделах сердца, например, при кашле. Выраженная легочная гипертензия может изменять направление сброса крови, делая его двунаправленным или право-левым. В исследовании 103 пациентов (средний возраст – 52 года) с парадоксальной эмболией ДМПП присутствовал у 12% пациентов [11]. Открытое овальное окно встречалось гораздо чаще – у 81% пациентов.

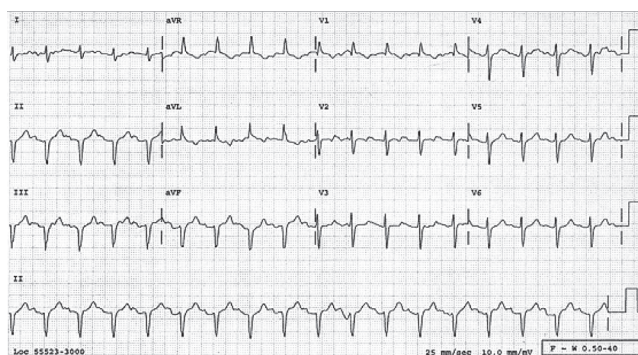
Наличие выраженной вторичной легочной гипертензии свидетельствует о конечной стадии заболевания и неблагоприятном прогнозе. Легочная гипертензия может быть идиопатической – она чаще встречается у женщин.

В исследовании С. Gabriels и соавт. легочная гипертензия наблюдалась у 16% из 295 пациентов (69% женщин, средний возраст –  $46 \pm 21$  лет) с изолированным вторичным ДМПП [12]. Среди пациентов, подвергшихся окклюзии ДМПП, возраст на момент операции был достоверным предиктором развития легочной гипертензии. Пациенты старшей возрастной группы (>55 лет) имели наибольшую встречаемость легочной гипертензии (34%). Легочная гипертензия в свою очередь увеличивает риск смерти, предсердных аритмий и правожелудочковой сердечной недостаточности. Синдром Эйзенменгера – комбинация легочной гипертензии и право-левого сброса крови, может приводить к тромбозам, кровотечению и осложнениям во время беременности [13].

При физикальном обследовании пациента с ДМПП выявляются правожелудочковый толчок, мягкий систолический шум в точке Боткина, систолический шум над легочной артерией в результате относительного легочного стеноза вследствие избыточного легочного кровотока, расщепление второго тона [1]. Имеются данные о сочетании ДМПП с синдромом Клиппеля–Фейля, проявления которого включают короткую шею, ограниченный объем движений в шее, короткие волосы на затылке [14]. Электрокардиографические признаки вторичного ДМПП включают смещение оси сердца вправо, увеличение правого предсердия, признаки гипертрофии правого желудочка и блокаду правой ножки пучка Гиса [1, 2]. Выраженное смещение оси сердца вправо и нарушения реполяризации могут наблюдаться при ДМПП и синдроме Эйзенменгера. ЭКГ также помогает при дифференциальной диагностике первичного и вторичного ДМПП. При вторичном ДМПП могут наблюдаться блокада правой ножки пучка Гиса и смещение электрической оси сердца вправо. При первичном ДМПП чаще наблюдаются блокада правой ножки пучка Гиса и смещение электрической оси сердца влево за счет увеличения левого предсердия и левого желудочка вследствие митральной регургитации (рис. 1). Рентгенографические признаки ДМПП включают кардиомегалию, увеличение легочной артерии и усиление сосудистого рисунка легких.

## Эхокардиография

Эхокардиографическая диагностика ДМПП основывается на демонстрации шунтирования крови через межпредсердную перегородку с оценкой правых отделов сердца и сопутствующих дефектов [1]. Двумерная трансторакальная эхокардиография (ТТЭхо) в большинстве случаев позволяет решить данную задачу и получить необходимую информацию для установления диагноза и определения тактики лечения [1, 16, 17]. Эхокардиографические признаки ДМПП включают резкую неоднородность межпредсердной перегородки, объемную перегрузку правого желудочка и предсердия и увеличение легочной артерии. Оптимальным эхокардиографическим окном является субкостальный доступ, так как при этом межпредсердная перегородка перпендикулярна эхо-сигналу. Апикальный четырехкамерный доступ особенно полезен в оценке правых

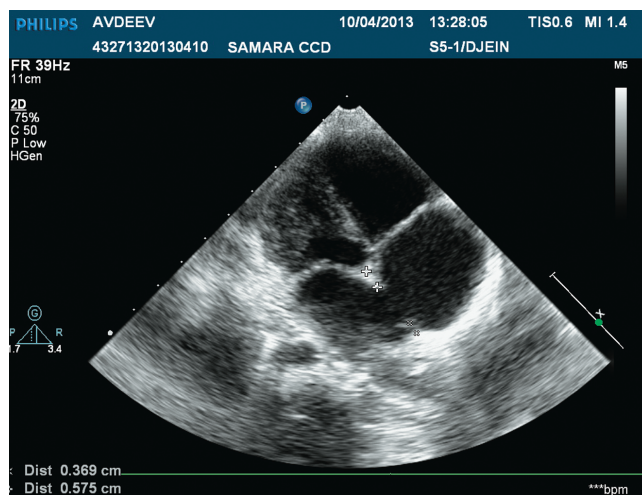


**Рис. 1.** ЭКГ-признаки первичного дефекта межпредсердной перегородки – неполная блокада правой ножки пучка Гиса и смещение электрической оси сердца влево

отделов сердца (рис. 2). Однако параллельное эхо-сигналу расположение межпредсердной перегородки может привести к ошибочным выводам. Дополнительная информация может быть получена из парастернальной короткой оси и других нестандартных доступов.

При получении адекватного субкостального окна, двумерная ТТЭхо позволяет визуализировать 100% первичных ДМПП, 89% вторичных ДМПП и 44% дефектов венозного синуса [18]. Однако чувствительность ТТЭхо зависит от уровня аппарата, качества акустического окна и навыков оператора.

Цветное доплеровское исследование (рис. 3) может подтвердить диагноз ДМПП, показать направление сброса крови и лучше оценить размеры дефекта. Импульсно-волновая доплерография позволяет оценить низкие скорости потока через межпредсердную перегородку и соотношение легочного и системного кровотоков. Постоянно-волновая доплерография позволяет измерить более высокие скорости потока, она полезна при оценке градиента давления на рестриктивном открытом овальном окне и обструкции оттока или притока крови [19].

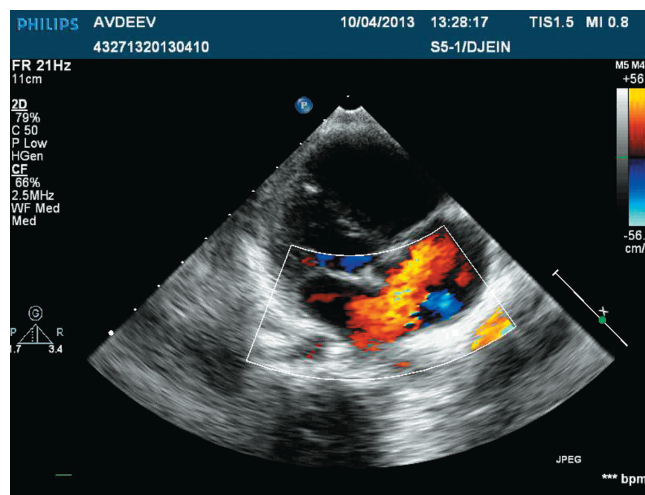


**Рис. 2.** Неоднородность межпредсердной перегородки, а также увеличение правого желудочка у пациента с дефектом межпредсердной перегородки из 4-камерной проекции при двумерной ЭхоКГ

Проба с ажитированным физиологическим раствором выполняется в том случае, когда двумерная ТТЭхо с цветным доплеровским исследованием не позволяет установить диагноз ДМПП [1]. Считается, что 100% межпредсердных дефектов должны быть выявлены при введении ажитированного физиологического раствора в правые отделы сердца с выполнением маневров, способствующих забрасыванию крови в левое предсердие (маневр Вальсальвы, кашель) [18].

Чрезпищеводная эхокардиография (ЧПЭхо) обеспечивает лучшую визуализацию межпредсердной перегородки, к тому же она очень полезна при диагностике дефектов венозного синуса и должна выполняться при увеличении и объемной перегрузке правого желудочка неизвестной этиологии для исключения дефектов венозного синуса. Более того, ЧПЭхо может помочь в выявлении аномального дренажа легочных вен. Наконец ЧПЭхо позволяет более точно определить размеры и края дефекта, уточнить тактику лечения.

У пациентов с ДМПП правые отделы сердца должны быть тщательно изучены во время эхокардиографического исследования. Увеличение правого желудочка и прогиб межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка свидетельствуют об объемной перегрузке правых отделов сердца. Рекомендации определяют увеличение правого желудочка как размеры правого желудочка, превышающие размеры левого желудочка, или когда правый желудочек больше 4,2 см в основании [21]. Так же определяется увеличение правого предсердия и легочной артерии. При подозрении на ДМПП обязательно определяют давление в легочной артерии. Существуют два способа определения давления в легочной артерии при цветном доплеровском исследовании: по градиенту регургитации на трехстворчатом клапане или по диастолическому градиенту на клапане легочной артерии. При определении давления в легочной артерии по градиенту регургитации на трехстворчатом клапане скорость струи регургитации



**Рис. 3.** Лево-правый сброс крови через дефект межпредсердной перегородки из 4-камерной проекции при двумерной ЭхоКГ



на трехстворчатом клапане возводится в квадрат и умножается на 4 (модифицированное уравнение Бернулли). К полученному значению прибавляют величину давления в правом предсердии, которое принимается за 5 мм рт.ст. при отсутствии признаков увеличения давления в правом предсердии (расширение нижней полой вены и отсутствие ее коллабироваия при дыхании, прогиб межпредсердной перегородки влево). При наличии таких признаков давление в правом предсердии принимается за 10–15 мм рт.ст. При определении легочной гипертензии по диастолическому градиенту на клапане легочной артерии среднее давление в правом желудочке равно диастолическому градиенту на клапане легочной артерии.

Другой крайне важный показатель, который может быть получен неинвазивным путем, – соотношение легочного и системного кровотока ( $Q_p/Q_s$ ). Для вычисления  $Q_p$  и  $Q_s$  при доплеровском исследовании умножают площадь поперечного сечения легочной артерии и аорты на интеграл линейной скорости через соответствующий сосуд [22].

### Дополнительные исследования

У пациентов с неинформативным эхокардиографическим исследованием компьютерная и магнитно-резонансная томография могут дать недостающую информацию [23, 24]. При объемной перегрузке правого желудочка без выявления ДМПП рекомендован перевод пациента в центр, занимающийся врожденными пороками сердца у взрослых, для проведения дополнительных исследований (I класс доказательности) [1].

Если полученные данные противоречат предъявляемым жалобам, рекомендовано проведение нагрузочных тестов [1]. Нагрузочные тесты также рекомендованы для выявления изменений сатурации кислорода у пациентов с невыраженной легочной гипертензией, но не рекомендованы у пациентов с выраженной легочной гипертензией. Также не рекомендовано выполнять диагностическое зондирование сердца у молодых пациентов с неосложненным ДМПП [25, 26]. Зондирование сердца показано для исключения атеросклеротического поражения коронарных артерий у возрастных пациентов с факторами риска ишемической болезни сердца. Мы выполняем коронарографию перед операцией по поводу ДМПП всем мужчинам старше 40 лет и женщинам старше 50 лет.

### Лечение дефекта межпредсердной перегородки

Женщинам с ДМПП, выраженной легочной гипертензией и синдромом Эйзенменгера рекомендовано воздержаться от беременности вследствие чрезмерной материнской смертности и высокого риска смерти плода [13, 27].

Медикаментозное лечение ДМПП прежде всего направлено на профилактику и лечение фибрилляции предсердий [1]. Антикоагулянты должны быть назначены перед попытками восстановления синусового ритма. Невозможность восстановления синусового ритма требует контроля частоты сердечных сокращений и проведения

антикоагулянтной терапии. Пациенты, у которых выбрано медикаментозное лечение, должны проходить эхокардиографический контроль каждые 2–3 года.

Показания к окклюзии ДМПП включают объемную перегрузку правых отделов сердца, которая проявляется увеличением правых предсердия и желудочка [1]. В такой ситуации показано хирургическое лечение независимо от наличия клинических проявлений, так как увеличение правых отделов сердца свидетельствует о большом объеме сброса крови через ДМПП. У пациентов с парадоксальной эмболией может быть оправданна окклюзия даже небольшого ДМПП или открытого овального окна в соответствии с мнением экспертов. В соответствии с рекомендациями, окклюзия ДМПП может выполняться, если отсутствуют сброс справа налево, давление в легочной артерии или легочное сосудистое сопротивление не превышает  $\frac{2}{3}$  от системного или имеется адекватный ответ на введение легочных вазодилататоров или пробную окклюзию ДМПП. Таким пациентам требуется консультация специалиста по легочной гипертензии.

В рекомендациях не указано пороговое значение  $Q_p/Q_s$ , которое служит показанием к окклюзии ДМПП у пациентов с признаками большого объема сброса крови через ДМПП, но без увеличения правых отделов сердца [1]. Однако большинство экспертов склоняются к необходимости окклюзии ДМПП при достижении  $Q_p/Q_s$  1,7 [28] или 1,5 [8]. Недавно группа исследователей показала зависимость уровня плазменного эндотелина-1 от объемной перегрузки правых отделов сердца, который уменьшался после чрескожной транскатетерной окклюзии ДМПП [29]. Была предположена клиническая ценность уровня эндотелина-1 в определении показаний к окклюзии ДМПП, однако необходимы дальнейшие клинические исследования, чтобы доказать это.

Варианты хирургической коррекции вторичных ДМПП включают чрескожное транскатетерное вмешательство с имплантацией девайса или открытую хирургическую операцию. Чрескожное вмешательство (рис. 4) более предпочтительно при подходящей анатомии дефекта, так как оно позволяет избежать применения искусственного

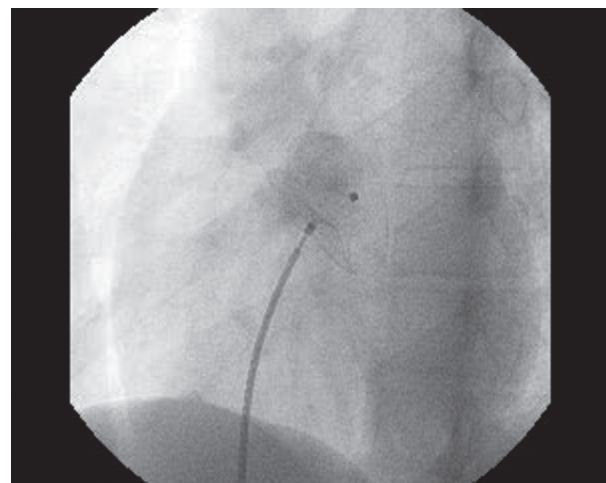


Рис. 4. Чрескожная транскатетерная окклюзия дефекта межпредсердной перегородки



кровообращения, кардиоплегии, осложнений, связанных с хирургическим доступом, а также позволяет добиться лучшего косметического эффекта. Hoashi и соавт. опубликовали 7-летний опыт чрескожной транскатетерной окклюзии ДМПП [30]. Ключевые параметры отбора пациентов включали диаметр дефекта <34 мм, достаточные края дефекта >5 мм, а также вес >8 кг. Подходящие пациенты не имели множественных дефектов, которые не могли быть адекватно покрыты одним девайсом, легочного сосудистого сопротивления больше 7 единиц Вуда, а также не имели сопутствующих дефектов сердца, требующих хирургического лечения, таких как частичный аномальный дренаж легочных вен, дефект коронарного синуса или трехпредсердное сердце.

Авторы продемонстрировали прекрасный результат, выполнив чрескожную окклюзию ДМПП 237 мужчинам и 472 женщинам (средний возраст – 28 лет (5–80), средний диаметр ДМПП – 15 мм (2–31)). Случаев развития полной атриовентрикулярной блокады, инфекционного эндокардита, резидуального сброса или смерти не было. В одном случае процедура осложнилась дислокацией девайса в левое предсердие, что потребовало экстренного проведения открытой операции. У другого пациента через 3 мес после процедуры произошла эрозия аорты с образованием фистулы между левым предсердием и аортой, что потребовало извлечения девайса и окклюзии ДМПП заплатой.

Открытая операция выполняется в том случае, когда анатомия дефекта не подходит для чрескожной транскатетерной процедуры или когда пациент имеет выраженную недостаточность трехстворчатого клапана, требующую его пластику или протезирование. Минимально инвазивные процедуры являются хорошей альтернативой стандартному стернотомному доступу [32–34]. При планировании операции очень важно исключить частичный аномальный дренаж легочных вен и другие сопутствующие пороки сердца.

После операции эхокардиографический контроль обычно выполняется через 24 ч и 4 нед. В раннем послеоперационном периоде важнейшая задача – мониторинг посткардиотомного синдрома. При появлении жалоб на боли в груди или животе, рвоту, лихорадку или усталость, необходимо срочно выполнить эхокардиографический контроль. После чрескожной имплантации девайса стандартной терапией является назначение аспирина в дозе 81–325 мг/сут как минимум на 6 мес. Также может быть добавлен клопидогрел в дозе 75 мг/сут на 1 мес [33, 35]. Профилактика инфекционного эндокардита рекомендована в течение 6 мес после операции [36].

Эхокардиографический контроль обычно выполняется через 6 мес, 1 год и периодически в дальнейшем для исключения эрозий, связанных с имплантированным девайсом, или других осложнений. При появлении новых болей в груди или синкопальных состояний необходимо срочное исключение эрозий, появление которых может быть связано с девайсом. Вдобавок ежегодное обследование и эхокардиография после окклюзии ДМПП необходимы пациентам с легочной гипертензией, предсердными аритмиями, дисфункцией правого или левого желудочка, сопутствующими поражениями клапанов сердца и другими заболеваниями сердца.

## Заключение

ДМПП является частым врожденным пороком сердца, чаще всего встречается вторичный ДМПП. Сброс крови слева направо зачастую приводит к объемной перегрузке правых отделов сердца и появлению клинических проявлений заболевания во взрослом возрасте. Эхокардиография играет ключевую роль в диагностике и определении тактики лечения. Чрескожная транскатетерная или хирургическая окклюзия ДМПП может потребоваться при наличии объемной перегрузки правых отделов сердца, парадоксальной эмболии или увеличенного соотношения легочного и системного кровотока.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»:

**Хохлунов Михаил Сергеевич** – врач сердечно-сосудистый хирург

E-mail: khokhlunov@rambler.ru

**Кислухин Тему́р Влади́мирович** – заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения

**Шорохов Серге́й Евге́ньевич** – доктор медицинских наук, заведующий отделением детской кардиохирургии и детской кардиоревматологии

## ЛИТЕРАТУРА

1. Warnes C.A., Williams R.G., Bashore T.M. et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart

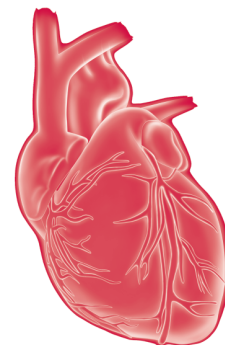
Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. P. e143–e263.

2. Webb G., Gatzoulis M.A. Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview // Circulation. 2006. Vol. 114. P. 1645–1653.

3. Marelli A.J., Mackie A.S., Ionescu-Ittu R., Rahme E. et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution // *Circulation*. 2007. Vol. 115. P. 163–172.
4. Perrot A., Schmitt K.R., Roth E.M. et al. CCN1 mutation is associated with atrial septal defect // *Pediatr. Cardiol*. 2014. PMID: 25135600.
5. Craig R.J., Selzer A. Natural history and prognosis of atrial septal defect // *Circulation*. 1968. Vol. 37. P. 805–815.
6. Fleg J.L., Shapiro E.P., O'Connor F., Taube J. et al. Left ventricular diastolic filling performance in older male athletes // *JAMA*. 1995. Vol. 273. P. 1371–1375.
7. Swinne C.J., Shapiro E.P., Lima S.D., Fleg J.L. Age-associated changes in left ventricular diastolic performance during isometric exercise in normal subjects // *Am. J. Cardiol*. 1992. Vol. 69. P. 823–826.
8. Gatzoulis M.A., Freeman M.A., Siu S.C., Webb G.D. et al. Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defects in adults // *N. Engl. J. Med*. 1999. Vol. 340. P. 839–846.
9. Loscalzo J. Paradoxical embolism: clinical presentation, diagnostic strategies, and therapeutic options // *Am Heart J*. 1986. Vol. 112. P. 141–145.
10. Ward R., Jones D., Haponik E.F. Paradoxical embolism. An under-recognized problem // *Chest*. 1995. Vol. 108. P. 549–558.
11. Khositseth A., Cabalka A.K., Sweeney J.P. et al. Transcatheter Amplatzer device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale in patients with presumed paradoxical embolism // *Mayo Clin. Proc*. 2004. Vol. 79. P. 35–41.
12. Gabriels C., De Meester P., Pasquet A. et al. A different view on predictors of pulmonary hypertension in secundum atrial septal defect // *Int. J. Cardiol*. 2014. Vol. 176. P. 833–840.
13. Daliento L., Somerville J., Presbitero P. et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death // *Eur. Heart J*. 1998. Vol. 19. P. 1845–1855.
14. Bejiqi R., Retkoceri R., Bejiqi H., Zeka N. et al. Klippel-Feil syndrome associated with atrial septal defect // *Med. Arch*. 2013. Vol. 67. P. 141–142.
15. Bizarro R.O., Callahan J.A., Feldt R.H., Kurland L.T. et al. Familial atrial septal defect with prolonged atrioventricular conduction. A syndrome showing the autosomal dominant pattern of inheritance // *Circulation*. 1970. Vol. 41. P. 677–683.
16. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M. et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) // *Eur. Heart J*. 2010. Vol. 31. P. 2915–2957.
17. Silversides C.K., Dore A., Poirier N. et al. Canadian cardiovascular society 2009 consensus conference on the management of adults with congenital heart disease: shunt lesions // *Can. J. Cardiol*. 2010. Vol. 26. P. e70–e9.
18. Shub C., Dimopoulos I.N., Seward J.B. et al. Sensitivity of two-dimensional echocardiography in the direct visualization of atrial septal defect utilizing the subcostal approach: experience with 154 patients // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1983. Vol. 2. P. 127–135.
19. Vick G.W. 3<sup>rd</sup>, Murphy D.J. Jr, Ludomirsky A. et al. Pulmonary venous and systemic ventricular inflow obstruction in patients with congenital heart disease: detection by combined two-dimensional and Doppler echocardiography // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1987. Vol. 9. P. 580–587.
20. Roberson D.A., Cui W., Patel D. et al. Three-dimensional transesophageal echocardiography of atrial septal defect: a qualitative and quantitative anatomic study // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2011. Vol. 24. P. 600–610.
21. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2010. Vol. 23. P. 685–713.
22. Осипов Н., Шиллер М.А. Клиническая эхокардиография. М., 1993. 213 с.
23. Taylor A.M., Stables R.H., Poole-Wilson P.A., Pennell D.J. Definitive clinical assessment of atrial septal defect by magnetic resonance imaging // *J. Cardiovasc. Magn. Reson*. 1999. Vol. 1. P. 43–47.
24. Boxt L.M. Magnetic resonance and computed tomographic evaluation of congenital heart disease // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2004. Vol. 19. P. 827–847.
25. Freed M.D., Nadas A.S., Norwood W.I., Castaneda A.R. Is routine preoperative cardiac catheterization necessary before repair of secundum and sinus venosus atrial septal defects? // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1984. Vol. 4. P. 333–336.
26. Shub C., Tajik A.J., Seward J.B., Hagler D.J. et al. Surgical repair of uncomplicated atrial septal defect without «routine» preoperative cardiac catheterization // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1985. Vol. 6. P. 49–54.
27. Weiss B.M., Zemp L., Seifert B., Hess O.M. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996 // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998. Vol. 31. P. 1650–1657.
28. Attie F., Rosas M., Granados N., Zabal C. et al. Surgical treatment for secundum atrial septal defects in patients .40 years old. A randomized clinical trial // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2001. Vol. 38. P. 2035–2042.
29. Komar M., Podolec J., Plazak W. et al. Elevated level of plasma endothelin-1 in patients with atrial septal defect // *Cardiovasc. Ultrasound*. 2014. Vol. 12. P. 31.
30. Hoashi T., Yazaki S., Kagisaki K. et al. Management of ostium secundum atrial septal defect in the era of percutaneous trans-catheter device closure: 7-year experience at a single institution // *J. Cardiol*. 2014. PMID: 25113951.
31. Javois A.J., Rome J.J., Jones T.K. et al. Results of the U.S. food and drug administration continued access clinical trial of the GORE HELEX septal occluder for secundum atrial septal defect // *JACC Cardiovasc. Interv*. 2014. Vol. 7. P. 905–912.
32. Nezafati M.H., Nezafati P., Soltani G., Jahanbakhsh S. et al. Long-term assay of off-pump atrial septal defect closure using vena caval inflow occlusion and minimally invasive approaches in 130 cases dagger // *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2014. PMID: 25326016.
33. Baharestani B., Rezaei S., Jalili Shahdashti F., Omrani G. et al. Experiences in surgical closure of atrial septal defect with anterior mini-thoracotomy approach // *J. Cardiovasc. Thorac. Res*. 2014. Vol. 6. P. 181–184.
34. Luo H., Wang J., Qiao C., Zhang X. et al. Evaluation of different minimally invasive techniques in the surgical treatment of atrial septal defect // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2014. Vol. 148. P. 188–193.
35. Ford M.A., Reeder G.S., Lennon R.J. et al. Percutaneous device closure of patent foramen ovale in patients with presumed cryptogenic stroke or transient ischemic attack: the Mayo clinic experience // *JACC Cardiovasc. Interv*. 2009. Vol. 2. P. 404–411.
36. Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M. et al. American Dental Association. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group // *Circulation*. 2007. Vol. 116. P. 1736–54.



# Генетика дислипидемий\*



Д. Гарсия-Гуистиниани

Научное подразделение генетической лаборатории Health in Code, Университет Ла Корунья, Ла Корунья, Испания

Genetics in dislipidemias

D. Garcia-Giustiniani

Scientific committee Healthincode. La Coruna Spain

**В** большинстве случаев повышение уровня липидов и липопротеинов в плазме имеет высокую наследственную предрасположенность. Считается, что эти уровни зависят от генетических причин в 40–60% случаев [1], что объясняет частое присутствие этого нарушения у нескольких членов одной семьи. В то же время аномальные уровни этих липопротеинов вызывают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза у около 50% населения [2, 3], который включает и другие фенотипы со значительным наследственным компонентом: сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром. Недавно была опубликована серия крупных исследований населения, проводимая генетической ассоциацией, которая выявила более 100 генов, которые оказывают непосредственное влияние на уровень липидов. Эти гены влияют на плазменные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП и триглицеридов и в целом представляют собой сложные фенотипы. Тем не менее среди генов, идентифицированных в этих исследованиях, находятся ранее известные и хорошо охарактеризованные группы генов, ответственных за моногенные дислипидемии, при которых изменения в одном гене четко объясняют фенотип. В то время как в целом эти заболевания считаются редкими, воздействие вариантов этих генов, как правило, очень интенсивное, что приводит к экстремальным значениям уровня липидов. Учитывая, что процесс развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний начинается в детстве и прогрессирует на протяжении всей жизни индивидуума, раннее выявление факторов риска очень важно. В этом смысле диагноз моногенных фенотипов, определяемых нарушением липидного метаболизма, заслуживает особого внимания, чтобы выявить крайние фенотипы, как правило, связанные с преждевременным развитием быстропрогрессирующего атеросклероза. В самом деле, недавние исследования генотипирова-

ния методом NGS, выполненные у пациентов с диагнозом инфаркта миокарда (в возрасте до 50 лет у мужчин и до 60 лет у женщин) показали, что присутствие редких генетических вариантов гена *LDLR* в 4 раза увеличивает риск этого заболевания, а у носителей редких вариантов *APOA5* гена, связанного с повышенными уровнями триглицеридов, этот риск увеличивается в 3 раза. Около 2% пациентов были носителями явной патогенной мутации в *LDLR*, четко предполагая, что эти случаи будут ассоциированы с диагнозом семейной гиперхолестеринемии [28]. В более широком смысле, по данным исследований, около 5% сердечных приступов у людей в возрасте до 60 лет случаются из-за семейной гиперхолестеринемии, а среди лиц до 45 лет эта цифра может подняться до 20%.

Важно отметить, что говоря о моногенных заболеваниях, мутации, выявленные в разных ответственных генах, часто показывают значительную изменчивость в фенотипическом проявлении и связанные с ними риски у носителей одной и той же семьи или даже среди носителей одной и той же мутации, принадлежащих к различным популяциям [7–9]. Иногда этот факт может помешать или увеличить время постановки правильного диагноза пациентам при использовании только клинических диагностических критериев, так как в этих случаях уровни липидов могут перекрываться с уровнями липидов, наблюдаемыми в общей популяции, как описано ниже. Значительные колебания в клинической картине у пациентов с определенной мутацией возникают из-за разных факторов не только окружающей среды, но и генетических факторов, которые действуют в качестве модификаторов в отношении основной мутации, что было продемонстрировано во многих случаях и для многих генов, таких как *APOB*, *PCSK9*, *LRP1* и *Lp (a)*, у носителей мутации в гене *LDLR* с диагнозом семейной гиперхолестеринемии [11–16]. Участие генетических вариантов в качестве модификаторов в выражении фенотипа объясняется тем,

\* Статья написана специально для журнала "Кардиология: новости, мнения, обучение".

Критерии голландских клиник для диагностики семейной гиперхолестеринемии (оценка)

Семейная история болезни		
Родственники первой степени с ранней ишемической болезнью сердца (мужчины <55 лет и женщины <60 лет)	1	
Родственники первой степени с уровнем cLDL >210 мг/дл	2	
Родственники первой степени, имеющие сухожильные ксантомы и/или роговичную дугу <45 лет		
Родственники <18 лет с cLDL ≥150 мг/дл,		
История болезни		
Пациенты с ранней ишемической болезнью сердца (мужчины <55 лет и женщины <60 лет)	2	
Пациенты с ранними цереброваскулярными заболеваниями или заболеваниями периферических артерий (мужчины <55 лет и женщины <60 лет)	1	
Осмотр больного		
Сухожильные ксантомы	6	
Роговичная дуга <45 лет	4	
Лабораторная диагностика		
cLDL ≥330 мг/дл	8	
cLDL 250–329 мг/дл	5	
cLDL 190–249 мг/дл	3	
cLDL 155–189 мг/дл	1	
Генетический анализ		
Выявление мутации в генах <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> или <i>PCSK9</i>	8	
Диагноз семейной гиперхолестеринемии:		
Точный: ≥8 баллов	Вероятный: 6–7 баллов	Возможный: 3–5 баллов

что участвующие гены могут быть независимо связаны с повышением или, наоборот, со снижением уровня липопротеинов, т.е. эффекты взаимодействия и риск могут быть ослаблены или усилены для увеличения уровня липидов у носителей. Аналогично некоторые варианты могут влиять не только на экспрессию фенотипа, но и на медикаментозное лечение, определяя его неэффективность в снижении связанного риска [17, 18].

## Гены, связанные с повышением уровня LDL

### Семейная гиперхолестеринемия

Семейная гиперхолестеринемия является одним из наиболее распространенных моногенных заболеваний. В целом распространенность заболевания составляет 1:500 человек населения, хотя считается, что в некоторых европейских субпопуляциях, эта частота еще выше и имеет порядок 1:250 человек [19]. В предыдущие годы характеристика семейной гиперхолестеринемии была основана исключительно на клинических и лабораторных критериях. Знание основных ограничений этой стратегии с точки зрения низкой чувствительности для диагностики индекса случаев [20, 21] привело к изменению 2 из 3 основных диагностических критериев заболевания. В настоящее время критерии, установленные Simon Broome Registry и рядом голландских клиник (Dutch Lipid Clinic Criteria) для диагностики этого заболевания (см. таблицу), включают идентификации патогенных му-

таций, что следует рассматривать как окончательный диагноз семейной гиперхолестеринемии, и дополнительные клинические критерии. Выявление патогенных мутаций у пробандов является первым шагом для генетического семейного скрининга. Этот подход принципиально важен у родственников педиатрических больных, у которых клинические диагностические критерии могут не определяться, в то время как болезнь начинает оказывать свое действие на сосудистом уровне. Такое поведение в настоящее время поддерживается руководящими принципами, установленными некоторыми крупнейшими медицинскими обществами, таких как Канадское, Великобритании (NICE), Австралии/Новой Зеландии и Испании для диагностики и лечения этого заболевания [22–25].

Гены с доказанной ассоциацией с семейной гиперхолестеринемией – *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* и *LDLRAP1*. Основное изменение фенотипа липопротеинов связано с повышенным уровнем ЛПНП, хотя некоторые вариации генов *APOB* и *PCSK9* могут определить уменьшение этого липопротеина. Фенотип первых трех генов (*LDLR*, *PCSK9* и *APOB*) имеет структуру аутосомно-доминантной передачи, в то время как фенотип, определяющийся мутациями в *LDLRAP1*, передается исключительно по аутосомно-рецессивному признаку.

### Ситостеролемиа

Ситостеролемиа – один из основных дифференциальных диагнозов, рассматриваемых у больных с подозрением на семейную гиперхолестеринемия. Это заболевание вызвано аномальной абсорбцией холе-

стераина и накоплением стеролов, особенно растительного происхождения (отсюда название). Клинические характеристики включают ксантомы, преждевременный коронарный атеросклероз, гемолитическую анемию и/или заболевания печени. Гены, связанные с этим заболеванием, – *ABCG5* и *ABCG8*.

Другие гены, изменяющие метаболизм ЛПНП, связаны со снижением его уровня (семейные гипобеталипопротеинемии), с возможным защитным действием от кардиоваскулярных заболеваний у носителей [26]. Гены, включенные в эту группу, – *ANGPTL3*, *MTP* и *MYLIP*.

### Гены, связанные с изменением в метаболизме триглицеридов

Роль генетической этиологии гипертриглицеридемии как фактора риска для сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического происхождения была хорошо известна. В статье, опубликованной недавно, описано исследование, в которое входила большая когорта пациентов с ранним инфарктом миокарда (до 50 лет). Им последовательно проводили NGS. Было отмечено, что у носителей вариантов в гене *APOA5* риск развития инфаркта был увеличен в 3,3 раза по сравнению с носителями [28]. Такая же ассоциация была выявлена в исследовании другой большой когорты (когорты Копенгаген), которая также оценивала ген *LPL*. Исследование показало, что для каждого 1 ммоль/л (39 мг/дл) повышения уровня холестерина (триглицеридов), вызванного генетической причиной, увеличение риска ишемической болезни сердца составила 2,8 по сравнению с контрольной группой [28].

Основные гены, связанные с повышением уровня триглицеридов, – *APOA5*, *APOC2*, *APOE*, *GPD1*, *GPIHBP1*, *HNF1A*, *LMF1*, *LPL* и *SLC25A40*. При этом ранее было продемонстрировано, что группа редких вариантов гена *APOC3* ассоциируется со снижением уровня триглицеридов и связанным с этим уменьшением до 40% риска атеросклероза коронарных артерий [29].

### Гены, отвечающие за уровень холестерина липопротеинов высокой плотности

Обратная связь между уровнем холестерина ЛПВП и риском ишемической болезни сердца была четко установлена в крупных эпидемиологических исследованиях, проведенных ранее [30]. Эта ассоциация, кажется, больше связана с качеством частиц ЛПВП, вторичных структурных аномалий мутаций, а не с абсолютным количеством липопротеинов [31, 32], что могло бы объяснить недавнее анкетирование значения ЛПВП в развитии ишемической болезни сердца [33]. Парадигматический пример отношения структуры/функции представляют собой мутации, затрагивающие *APOA1* аполипопротеин А1, который является основной составляющей ЛПВП липопротеинов, связанной с противоположным эффектом. Эта мутация (Arg173Cys) определяет производство димеров *APOA1*,

определяющее содержание ЛПВП на крайне низком уровне. Тем не менее эти частицы являются чрезвычайно эффективными в обратном транспорте холестерина, так что носители имеют очень низкую частоту сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на чрезвычайно низкий уровень ЛПВП.

В любом случае низкий уровень ЛПВП моногенной этиологии определяет группу заболеваний, которые имеют высокую вероятность развития раннего атеросклероза. Гены, связанные с низким уровнем ЛПВП моногенной этиологии, – *APOA1*, *ABCA1*, *LXAT*, *SAR1B* и *ABCG1*.

*APOA1* отвечает за фенотип семейной гипоальфа-липопротеинемии, имеющей аутомно-доминантную этиологию. *ABCA1* связан с болезнью Танжера, имеющую аутомно-рецессивный тип передачи так же, как ген *LCAT*, связанный с развитием болезни рыбьих глаз, и *SAR1B*, связанный с сохранением хиломикрон, которые тоже характеризуются снижением уровней ЛПНП.

Существует группа генов, связанных с повышением уровня ЛПВП. Несмотря на данный факт, доказанного антиатеросклеротического защитного эффекта не выявлено. Это происходит потому, что варианты в этих генах изменяют распределение подклассов частиц ЛПВП, чаще кодируя те частицы, которые обладают меньшей степенью защиты [34]. С помощью этой информации можно будет учитывать повышение уровня этого липопротеина для расчета риска кардиоваскулярных заболеваний, связанных с отношениями между липопротеинами. Гены, связанные с повышением ЛПВП, – *LIPC*, *PLTP* и *SCARB1*.

### Вторичные дислипидемии

#### Липодистрофии

Липодистрофии – это гетерогенная группа редких заболеваний, общей особенностью которых является селективная потеря жировой ткани. Однако эта группа заболеваний имеет предрасположенность к развитию аналогичных метаболических осложнений, которые характерны при ожирении. Они включают изменения в метаболизме липидов (увеличение уровня триглицеридов и снижение ЛПВП), а также резистентность к инсулину и диабет, состояния, связанные с повышенным риском преждевременного атеросклероза [35, 36].

Гены, связанные с этой патологией, – *LPL*, *AGPAT2*, *BSC2*, *CAV1*, *CIDEA*, *LMNA*, *PLIN1*, *PPARG*, *PTRF* и *ZMPSTE24*.

### Гены, ответственные за моногенный диабет (диабет *mody*)

Моногенный диабет – это группа аутомно-доминантных заболеваний, примерно в 1–2% всех случаев вызывающая диабет, она характеризуется относительно высокой распространенностью среди других моногенных заболеваний. Диагноз ставится, как правило, до 25 лет, пациенты не нуждающихся в лечении инсулином, в отличие от остальных случаев сахарного диабета типа 1 [38].

Генетическая характеристика этой группы заболеваний очень важна, так как имеются существенные различия в управлении заболеванием и прогнозом, связанные с ге-



нетической диагностикой (прогностическая ценность), к тому же очень важно установить дифференциальный диагноз с более распространенными формами диабета. Например, при определении мутаций в *HNF1A* или *HNF4A* генах заболевание можно лечить препаратами сульфонилмочевины. У носителей мутаций в *HNF1A* гене риск развития атеросклероза повышен, поэтому сопутствующая терапия статинами рекомендуется им независимо от уровня липидов. Пациентам с мутациями в *GCK* гене вообще не требуется медицинское лечение, так как риск развития диабетических осложнений низкий, хотя они часто неправильно диагностируются как диабет типа 1 или 2. В любом случае беременные женщины с мутациями в этом гене, как правило, имеют макросомию плода, и в этом случае требуется инсулиновая терапия. Беременность также ассоциируется с осложнениями, если мать или отец ребенка является носителями мутации в *HNF4A*, в этом случае требуется особый подход. Дети также могут иметь гипогликемические осложнения. 3 гена, упомянутые выше, обнаружены у более 90% пациентов с этим заболеванием.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Гарсия Диего (García-Guistiniani Diego)** – врач-кардиолог научного подразделения генетической лаборатории Health in Code, Университета Ла Корунья, Ла Корунья, Испания  
E-mail: diego.garcia@healthincode.com

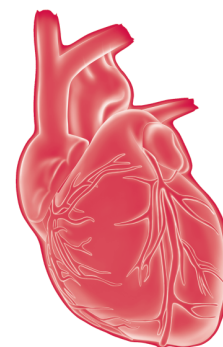
## ЛИТЕРАТУРА

1. Weiss L.A., Pan L., Abney M., Ober C. The sex specific genetic architecture of quantitative traits in humans // *Nat. Genet.* 2006. Vol. 38. P. 218–222.
2. Arsenault B.J., Boekholdt S.M., Kastelein J.J. Lipid parameters for measuring risk of cardiovascular disease // *Nat. Rev. Cardiol.* 2011. Vol. 8. P. 197–206.
3. Di Angelantonio E., Sarwar N., Perry P., Kaptoge S. et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease // *JAMA.* 2009. Vol. 302. P. 1993–2000.
4. Asselbergs F.W., Guo Y., van Iperen E.P., Sivapalaratnam S. et al. Large-scale gene-centric meta-analysis across 32 studies identifies multiple lipid loci // *Am. J. Hum. Genet.* 2012. Vol. 91, N 5. P. 823–838.
5. Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W., Newman W.P. II et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and the early development of atherosclerosis. Bogalusa Heart Study // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. P. 1650–1656.
6. Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J.; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia // *J. Clin. Lipidol.* 2011. Vol. 5, N 3. Suppl. P. S9–S17.
7. Slimane M.N., Lestavel S., Sun X. et al.: Fh-Souassi: a founder frameshift mutation in exon 10 of the LDL-receptor gene, associated with a mild phenotype in Tunisian families // *Atherosclerosis.* 2001. Vol. 154. P. 557–565.
8. Jelassi A., Slimani A., Jguirim I. et al. Moderate phenotypic expression of familial hypercholesterolemia in Tunisia // *Clin. Chim. Acta.* 2010. Vol. 411. P. 735–738.
9. Kotze M.J., Davis H.J., Bissbort S., Langenhoven E. et al. Intrafamilial variability in the clinical expression of familial hypercholesterolemia: importance of risk factor determination for genetic counselling // *Clin. Genet.* 1993. Vol. 43, N 6. P. 295–299.
10. Pimstone S.N., Sun X.M., du Souich C. Phenotypic variation in heterozygous familial hypercholesterolemia: a comparison of Chinese patients with the same or similar mutations in the LDL receptor gene in China or Canada // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998. Vol. 18, N 2. P. 309–315.
11. Dedoussis G.V.Z. Apolipoprotein polymorphisms and familial hypercholesterolemia // *Pharmacogenomics.* 2007. Vol. 8. P. 1179–1189.
12. Slimani A., Jelassi A., Jguirim I., Najah M. et al. Effect of mutations in LDLR and PCSK9 genes on phenotypic variability in Tunisian familial hypercholesterolemia patients // *Atherosclerosis.* 2012. Vol. 222, N 1. P. 158–166.
13. Aledo R., Alonso R., Mata P., Llorente-Cortes V. et al. LRP1 Gene Polymorphisms Are Associated with Premature Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Familial Hypercholesterolemia. LRP1 gene polymorphisms are associated with premature risk of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.).* 2012. Vol. 65, N 9. P. 807–812.
14. Clarke A. Commentary: Lipoprotein (a) and atherosclerosis // *Int. J. Epidemiol.* 2011. Vol. 40, N 2. P. 478–479.



15. Huijgen R., Sjouke B., Vis K., de Randamie J.S. et al. Genetic variation in APOB, PCSK9, and ANGPTL3 in carriers of pathogenic autosomal dominant hypercholesterolemic mutations with unexpected low LDL-C levels // *Hum. Mutat.* 2012. Vol. 33, N 2. P. 448–455.
16. Emi M., Hegele R.M., Hopkins P.N., Wu L.L. et al. Effects of three genetic loci in a pedigree with multiple lipoprotein phenotypes // *Arterioscler. Thromb.* 1991. Vol. 11, N 5. P. 1349–1355.
17. Peters B.J., Pett H., Klungel O.H., Stricker B.H. et al. Genetic variability within the cholesterol lowering pathway and the effectiveness of statins in reducing the risk of MI // *Atherosclerosis.* 2011. Vol. 217, N 2. P. 458–464.
18. Choumerianou D.M., Dedoussis G.V.Z. Familial hypercholesterolemia and response to statin therapy according to LDLR genetic background // *Clin. Chem. Lab. Med.: CCLM/FESCC.* 2005. Vol. 43. P. 793–801.
19. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 3478a–3490a.
20. Kwiterovich P.O.Jr, Fredrickson D.S., Levy R.I. Familial hypercholesterolemia (one form of familial type II hyperlipoproteinemia). A study of its biochemical, genetic and clinical presentation in childhood // *J. Clin. Invest.* 1974. Vol. 53. P. 1237–1249.
21. Marks D., Thorogood M., Neil H.A. et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia // *Atherosclerosis.* 2003. Vol. 168. P. 1–14.
22. Genest J., Hegele R.A., Bergeron J., Brophy J. et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia // *Can. J. Cardiol.* 2014. Vol. 30, N 12. P. 1471–1481.
23. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71>
24. URL: [http://www.csanz.edu.au/wp-content/uploads/2013/03/download\\_document.png](http://www.csanz.edu.au/wp-content/uploads/2013/03/download_document.png)
25. Mata P., Alonso R., Ruiz A., Gonzalez-Juanatey J.R., Badimon L. et al. Diagnostico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en Espana: documento de consenso // *Aten. Primaria.* 2015. Vol. 47, N 1. P. 56–65.
26. Sankatsing R.R., Fouchier S.W., de Haan S., Hutten B.A. et al. Hepatic and cardiovascular consequences of familial hypo-beta-lipoproteinemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25, N 9. P. 1979–1984.
27. Do R., Stitzel N.O., Won H.H., Jorgensen A.B. et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction // *Nature.* 2015. Vol. 518, N 7537. P. 102–106.
28. Varbo A. et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61. P. 427–436.
29. Jorgensen A.B., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371, N 1. P. 32–41.
30. Assmann G., Schulte H., von Eckardstein A., Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport // *Atherosclerosis.* 1996. Vol. 124, suppl. P. S11–S20.
31. Sirtori C.R., Calabresi L., Franceschini G. et al. Cardiovascular status of carriers of the apolipoprotein A-IMilano mutant. The Limone sul Garda Study // *Circulation.* 2001. Vol. 103. P. 1949–1954.
32. Rader D.J. Lecithin: cholesterol acyltransferase and atherosclerosis: another high density lipoprotein story that doesn't quite follow the script // *Circulation.* 2009. Vol. 120. P. 549–552.
33. Voight B.F., Peloso G.M., Orho-Melander M., Frikke-Schmidt R. et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study // *Lancet.* 2012. Vol. 380. P. 572–580.
34. Calabresi L., Gomaschi M., Simonelli S., Bernini F. et al. HDL and atherosclerosis: Insights from inherited HDL disorders // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. Vol. 1851, N 1. P. 13–18.
35. Simha V., Garg A. Lipodystrophy: lessons in lipid and energy metabolism // *Curr. Opin. Lipidol.* 2006. Vol. 17, N 2. P. 162–169.
36. Hegele R.A. Premature atherosclerosis associated with monogenic insulin resistance // *Circulation.* 2001. Vol. 103, N 18. P. 2225–2229.
37. Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H. Statin-associated myopathy // *JAMA.* 2003. Vol. 289, N 13. P. 1681–1690.
38. Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systematic review // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 97, N 8A. P. 52C–60C.
39. Feng Q., Wilke R.A., Baye T.M. Individualized risk for statin-induced myopathy: current knowledge, emerging challenges and potential solutions // *Pharmacogenomics.* 2012. Vol. 13, N 5. P. 579–594.

# Гиподинамия – болезнь века: низкая физическая активность как фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы и преждевременного старения



**О.М. Драпкина,  
Р.Н. Шепель**

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России

Гиподинамия – один из основных факторов риска развития многих возраст-зависимых заболеваний, к числу которых относятся и болезни сердечно-сосудистой системы. Теломеры многими учеными признаются как биологический маркер старения. Низкий уровень физической активности ассоциируется с меньшей длиной теломер. Короткие теломеры в свою очередь служат предвестниками старения клетки и организма в целом. В данной статье проведен обзор наиболее значимых клинических исследований, которые подтверждают связь между гиподинамией, старением и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Ключевые слова:**  
теломеры, старение,  
сердечно-сосудистая  
система, фактор  
риска, физическая  
активность

**Physical inactivity is a disease of the century: physical inactivity as risk factor for diseases of the cardiovascular system and premature aging**

*O. M. Drapkina, R. N. Shepel*

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Physical inactivity is major risk factors for the development of many age-related diseases, which include and diseases of the cardiovascular system. Telomeres many scientists are recognised as a biological marker of aging. Low levels of physical activity are associated with shorter telomeres. Short telomeres, in turn, serve as harbingers of aging of cells and the organism as a whole. In this article the authors review the most significant clinical studies that confirm the Association between physical inactivity, aging and cardiovascular diseases.

**Keywords:**  
telomeres, aging,  
cardiovascular system,  
risk factor, physical  
activity

**В** XXI в. в России, как и в странах Европы и в США, на смену инфекционным заболеваниям – ведущей причине смерти населения – пришли неинфекционные, и среди них по-прежнему лидируют болезни сердечно-сосудистой системы (ССС). По этой причине были установлены факторы риска, которые способствуют развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Гиподинамия является одним из модифицируемых факторов риска ССЗ. Проблема малоподвижного образа жизни стала наиболее актуальной в середине прошлого века, когда ввиду технического прогресса увеличилось число лиц с постоянным недостатком физической активности. И в настоящее время, по оценке Всемирной организации здравоохранения, физическая активность около 60% насе-

ления Земли не достигает уровня, необходимого для поддержания и сохранения здоровья [1], вызывая ежегодно около 1,9 млн смертей в мире [2]. Таким образом, низкая физическая активность служит одной из основных причин смертности [3] и рассматривается как один из главных корригируемых факторов риска ССЗ [4].

## Связь физической активности и сердечно-сосудистых заболеваний

Существует внушительная доказательная база, свидетельствующая о связи между степенью физической активности и риском развития ССЗ.

J. Morris и соавт. проанализировали состояние здоровья у 667 водителей и кондукторов лондонских ав-

тобусов. Оказалось, что заболеваемость ишемической болезнью сердца среди кондукторов (чей труд связан с большей физической активностью) была практически в 2 раза меньше, чем у водителей [5].

Подобные результаты получены при изучении риска смерти от ССЗ среди 190 000 работников железных дорог США: риск смерти был в 2 раза выше у офисных работников в сравнении с физически активными путевыми обходчиками [6].

Кроме того, установлено, что у наиболее физически активных и тренированных людей риск общей и сердечно-сосудистой смертности на 50% ниже, чем у наименее активных и тренированных. При этом повышение физи-

ческой работоспособности на 1 метаболический эквивалент (показатель, косвенно отражающий активность метаболических процессов в организме путем расчета уровня метаболизма (потребления O<sub>2</sub>) при заданной нагрузке) ассоциируется со снижением смертности на 20% [7].

В таблице приведены результаты наиболее значимых клинических исследований, которые подтверждают, что физически активные и тренированные люди имеют большую продолжительность жизни и меньшую смертность от ССЗ.

Физическая активность оказывает многостороннее влияние на организм, способствуя риску возникновения

Данные основных клинических исследований, демонстрирующих связь физической активности и риска общей и сердечно-сосудистой смертности

Автор/год	Тип исследования	Количество пациентов	Продолжительность	Результат	Источник
O'Connor и соавт., 1989	P	4554 больных после ИМ	3 года	Риск внезапной смерти у больных с ИМ в анамнезе, которые прошли реабилитацию на основе физических тренировок через год был значительно ниже (в сравнении с контрольной группой), но через 2 и 3 года различия статистически незначительны	[8]
Giannuzzi и соавт., 1997	P	80 пациентов после ИМ (ФВ ЛЖ ≤40%)	6 мес	Снижение скорости ремоделирования и улучшение показателей сократимости левого желудочка	[9]
Wannamethee и соавт., 2000	O	772 больных после ИМ и/или со стенокардией	5 лет	Легкая и умеренная степень физической активности ассоциируется с существенным снижением общей и сердечно-сосудистой смертности	[10]
Belardinelli и соавт., 2001	P	118	33±7 мес	Низкий уровень повторных госпитализаций и потребности в дальнейшей реваскуляризации в группе лечебной физкультуры	[11]
Hambrecht и соавт., 2004	P	101 больных со стенокардией I–III ФК	12 мес	У пациентов со стенокардией I–III ФК реабилитация на основе физических тренировок способствовала увеличению выживаемости	[12]
Taylor и соавт., 2004	M	8940 больных после ИМ, чрескожной транслюминарной коронарной ангиографии и аортокоронарного шунтирования	15 мес	Достоверное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности	[13]
Witt и соавт., 2004	O	772 больных после ИМ	5 лет	Реабилитация на основе физических тренировок приводит к снижению общей смертности и повторных ИМ	[14]
Clark и соавт., 2005	M	21 295 больных с ИБС	2,5–60 мес	Снижение риска общей смертности на 15%. Положительное влияние реабилитации на основе физических тренировок на выживаемость увеличивалось со временем: риск смерти от всех причин через год снижен на 7%, через 2 года – на 47%	[15]
Hamer и соавт., 2009	O	837 больных после ИМ, чрескожной транслюминарной коронарной ангиографии и аортокоронарного шунтирования	5,6 лет	Физическая активность ассоциируется с достоверным снижением риска общей и сердечно-сосудистой смертности	[16]

**Примечание.** P – рандомизированное клиническое исследование, O – обсервационное клиническое исследование, M – метаанализ, ИМ – инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

ССЗ и общей смертности. Среди основных положительных моментов можно выделить [17]:

1. Повышение способности мышц экстрагировать из крови и утилизировать кислород для получения энергии.
2. Увеличение аэробной мощности.
3. Увеличение максимального поглощения кислорода из воздуха.
4. Повышение уровня липопротеидов высокой плотности.
5. Снижение уровня триглицеридов, аполипопротеина В и инсулина, улучшение метаболизма глюкозы.
6. Снижение систолического и диастолического артериального давления и частоты пульса.
7. Уменьшение индекса массы тела, окружности живота, интраабдоминального накопления жировой ткани.
8. Улучшение психологического состояния, повышение уверенности в себе и самооценки, уменьшение депрессии, повышение качества жизни.

Кроме того, положительное влияние физической активности проявляется в снижении уровня С-реактивного белка, повышении фибринолитической активности крови, улучшении реологии, предупреждении протромботической реакции на тяжелую физическую нагрузку, повышении чувствительности барорецепторов и вариабельности сердечного ритма, улучшении регуляции эндотелиальной дисфункции, увеличении количества циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток; снижении потребности миокарда в кислороде во время нагрузки, повышении снабжения миокарда кислородом, повышении устойчивости миокарда к ишемии [18].

Таким образом, очевидно, что физическая активность служит важным фактором риска для ССЗ. Кроме того, низкая физическая активность увеличивает риск возникновения сахарного диабета типа 2, ожирения, рака, остеопороза [19–20]. Эти заболевания называют еще возраст-зависимыми заболеваниями.

В последнее время большое внимание научной общественности обращено к маркерам биологического возраста – теломерам. Установлена связь короткой длины теломер с риском возникновения сахарного диабета типа 2 [21] и ожирения как у детей, так и у взрослых [22], инсульта [23], онкологических заболеваний [24]. Кроме того, короткие теломеры ассоциируются с риском развития ССЗ. В частности ассоциативные связи прослеживаются между короткими теломерами и артериальной гипертензией (АГ) [25, 48, 51], хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [26, 50], атеросклерозом [27–30, 49], дисфункцией левого желудочка [31], инфарктом миокарда [32–34], аневризмой абдоминального отдела аорты [35].

## Структура и функции теломер

Теломеры – это концевые районы линейной хромосомной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), состоящей из многократно повторяющихся нуклеотидных последовательностей и специфически связанных белков [25]. Теломеры человека содержат от 2 до 20 тысяч пар оснований и состоят из повторяющихся последовательностей

(TTAGGG) n. Теломерные повторы, весьма консервативные последовательности: повторы всех позвоночных состоят из 6 нуклеотидов TTAGGG, повторы всех насекомых – TTAGG, повторы большинства растений – TTTAGGG. Теломеры выполняют следующие функции: а) механическую – фиксация хромосом к ядерному матриксу; б) стабилизирующую – защита от недорепликации; в) влияние на экспрессию генов; г) счетная функция – определение репликационного потенциала клетки.

## Физическая активность и длина теломер

Группа ученых во главе с Mengmeng Du проанализировали влияние физической активности на длину теломер в рамках исследования The Nurses Health Study [36]. С этой целью было обследовано 4813 женщин в возрасте 43–70 лет. Продолжительность исследования составила 4 года. Оказалось, что показатель метаболического эквивалента имеет корреляционную связь с длиной теломер: для метаболического эквивалента <3; 3–9; 9–18; 18–27; ≥27 стандартное отклонение длины теломер составило 0,04; –0,02; 0,04; 0,05 и 0,03 соответственно.

В исследовании L.F. Cherkas и соавт. также было доказано, что малоподвижный образ жизни (в дополнение к курению, высокому индексу массы тела и низкому социально-экономическому статусу) оказывает влияние на длину теломер и может ускорить процесс старения [37]. В исследование был включен 2401 близнец из Англии (2152 женщины и 249 мужчин) в возрасте от 18 до 81 года. Оказалось, что длина теломер у более активных участников была на 200 нуклеотидов больше, чем у менее активных (7,1 и 6,9 килобазы (кб), соответственно;  $p=0,006$ ).

Аналогичные результаты получены в исследовании J. Krauss и соавт., которые проанализировали длину теломер у 944 пациентов со стабильным течением ИБС [38]. Длина теломер у лиц с низким уровнем физической активности была меньше, чем у лиц с высоким уровнем физической активности ( $5349 \pm 3781$  и  $5566 \pm 3829$  пар оснований, соответственно).

Долго не могли определить, насколько полезны в долгосрочной перспективе многократные и регулярные аэробные физические упражнения на сверхвыносливость (например, бег на длинные дистанции в марафоне). С этой целью были обследованы 67 участников марафонов [39]. После поправки на возраст, традиционные факторы риска ССЗ и маркеры воспаления (С-реактивный белок, IL-6, лептин, Е-селектин и др.) удалось установить, что у марафонцев длина теломер была на 11% больше ( $T/S=3,5 \pm 0,68$ ), чем в контрольной группе ( $T/S=3,1 \pm 0,41$ ). Таким образом, регулярное участие мероприятиях на сверхвыносливость, например бег в марафонах на длинные дистанции, ослабляет старение клеток.

Не менее интересное исследование было проведено группой ученых во главе с S. Savela [40]. В 1974 г. 782 мужчинам (средний возраст – 47 лет) было предложено заполнить анкету с вопросами о степени их физической активности, в результате чего участники были разделены



в 3 группы: низкая ( $n=148$ ), умеренная ( $n=398$ ) и высокая физическая активность ( $n=236$ ). После 29-летнего периода наблюдения в 2003 г. оценивали длину теломер у выживших участников ( $n=204$ , средний возраст – 76 лет). С поправкой на возраст, индекс массы тела, уровень холестерина и факт курения участники группы умеренной физической активности имели большую длину теломер (8,27 кб), чем участники с низкой (8,10 кб) или высокой (8,10 кб) физической активностью ( $p=0,03$  между группами). Авторы пришли к выводу, что низкий и высокий уровень физической активности способствует укорочению теломер в долгосрочной перспективе.

Подобные результаты были получены и в исследовании A. Ludlow и соавт. [41]. Авторы также утверждают, что умеренные уровни физической активности могут обеспечить защитное действие на длину теломер по сравнению с высоким и низким уровнями физической активности.

Кроме вышеперечисленных существует достаточно много клинических исследований, которые доказывают наличие связи между уровнем физической активности и длиной теломер [42–46].

В то же время при исследовании лиц старше 65 лет (976 мужчин и 1030 женщин, средний возраст 72,8 лет

и 72,0 лет соответственно) связи между уровнем физической активности и длиной теломер хромосом не установлено [47]. Авторы объясняют полученные результаты тем, что на седьмом десятилетии жизни степень физической активности не является главным фактором, который влияет на скорость укорочения теломер.

## Заключение

Гиподинамия служит одним из главных факторов риска развития многих возраст-зависимых заболеваний, к числу которых относятся и болезни ССС. Теломеры многими учеными признаются как биологический маркер старения. Низкий уровень физической активности ассоциируется с меньшей длиной теломер. Короткие теломеры в свою очередь служат предвестниками старения клетки и организма в целом. Необходимо проведение дополнительных исследований в данной области. Тем не менее очевидно следующее: регулярные физические упражнения необходимы, чтобы снизить скорость старения организма и свести к минимуму риск развития заболеваний, связанных со старением.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Драпкина Оксана Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующая отделением кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Москва

E-mail: drapkina@bk.ru

**Шепель Руслан Николаевич** – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, врач-кардиолог

E-mail: r.n.shepel@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Physical Inactivity: A Global Public Health Problem. WHO. URL [http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_inactivity/en/index.html](http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_inactivity/en/index.html) (дата обращения: 23.07.2014).
2. WHO. Why «Move for Health». WHO. URL: <http://www.who.int/moveforhealth/en> (дата обращения: 23.07.2014).
3. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M. et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data // *Lancet*. 2006. Vol. 367. P. 1447–1457.
4. Thompson P.D., Buchner D., Pina I.L. et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity) // *Circulation*. 2003. Vol. 24. P. 3109–3116.
5. Morris J.N., Heady J.A., Raffle P.A.B. et al. Coronary heart-disease and physical activity of work // *Lancet*. 1953. Vol. II. P. 1053–1057.
6. Taylor H.L., Klepetar E., Keys A. et al. Death rates among physically active and sedentary employees of the railroad industry // *Am. J. Public Health Nations Health*. 1962. Vol. 52. P. 1697–1707.
7. Myers J., Kaykha A., George S. et al. Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men // *Am. J. Med*. 2004. Vol. 117. P. 912–918.
8. O'Connor G.T., Buring J.E., Yusuf S. et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction // *Circulation*. 1989. Vol. 80. P. 234–244.
9. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U et al. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction // *Circulation*. 1997; Vol. 96. P. 1790–1797.
10. Wannamethee S.G., Shaper G., Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease // *Circulation*. 2002. Vol. 102. P. 1358–1363.
11. Belardinelli R., Paolini I., Cianci G. et al. Exercise Training Intervention After Coronary Angioplasty: the ETICA trial // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2001. Vol. 37. P. 1891–1900.
12. Hambrecht R., Walther C., Mobius-Winkler S. et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. A randomized trial // *Circulation*. 2004. Vol. 109. 1371–1378.

13. Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S. et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Am. J. Med.* 2004. Vol. 116. P. 682–697.
14. Witt B.J., Jacobsen S.J., Weston S.A. et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44. P. 988–996.
15. Clark A.M., Hartling L., Vandermeer B., McAlister F.A. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease // *Ann. Int. Med.* 2005. Vol. 143. P. 659–672.
16. Hamer M., Stamatakis E. Physical activity and mortality in men and women with diagnosed cardiovascular disease // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2009. Vol. 16. P. 156–160.
17. Physical activity and health. A Report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services. 1996.
18. Scrutinio D., Temporelli P.L., Passantino A., Giannuzzi P. Long-term Secondary Prevention Programs After Cardiac Rehabilitation for the Reduction of Future Cardiovascular Events: Focus on Regular Physical Activity // *Future Cardiol.* 2009. Vol. 5 (3). P. 297–314.
19. Warburton D.E., Nicol C.W., Bredin S.S. Health benefits of physical activity: the evidence // *CMAJ.* 2006. Vol. 174 (6). P. 801–809.
20. Albright A., Franz M., Hornsby G. et al. American College of Sports Medicine position stand: exercise and type 2 diabetes // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000. Vol. 32 (7). P. 1345–1360.
21. Cappuccio F.P., D'Elia L., Strazzullo P., Miller M.A. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. P. 414–420.
22. Cappuccio F.P., Taggart F.M., Kandala N.-B., Currie A., Peile E., Stranges S., Miller M.A. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children, adolescents and adults // *Sleep.* 2008. Vol. 31. P. 619–626.
23. Ikehara S., Iso H., Date C., Kikuchi S., Watanabe Y., Wada Y., Inaba Y., Tamakoshi A. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study // *Sleep.* 2009. Vol. 32 (3). P. 259–301.
24. Willeit P., Willeit J., Mayr A. et al. Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality // *JAMA.* 2010. Vol. 304. P. 69–75.
25. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни // *Артериал. Гипертензия.* 2013. Vol. (19) 4. P. 290–298.
26. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность // *Кардиология.* 2014. Vol. 54 (4). P. 60–67.
27. Ogami M., Ikura Y., Ohsawa M., et al. Telomere shortening in human coronary artery diseases // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Diol.* 2004. Vol. 24. P. 546–550.
28. Benetos A., Gardner J.P., Zureik M., Labat C., Xiaobin L. et al. Short telomeres are associated with increased carotid atherosclerosis in hypertensive subjects // *Hypertension.* 2004. Vol. 43. P. 182–185.
29. O'Donnell C.J., Demissie S., Kimura M., Levy D., Gardner J.P. et al. Leukocyte telomere length and carotid artery intimal medial thickness: the Framingham Heart Study // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. P. 1165–1171.
30. Samani N.J., Boulton R., Butler R., Thompson J.R., Goodall A.H. Telomere shortening in atherosclerosis // *Lancet.* 2001. Vol. 3 (58). P. 472–473.
31. Collerton J., Martin-Ruiz C., Kenny A., Barrass K., von Zglinicki T. et al. Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: the Newcastle 85+ study // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 1172–1176.
32. Brouillette S., Singh R.K., Thompson J.R., Goodall A.H., Samani N.J. White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 842–846.
33. Brouillette S.W., Moore J.S., McMahon A.D., Thompson J.R., Ford I. et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study // *Lancet.* 2007. Vol. 369. P. 107–114.
34. Zee R.Y., Michaud S.E., Germer S., Ridker P.M. Association of shorter mean telomere length with risk of incident myocardial infarction: a prospective, nested case-control approach // *Clin. Chim. Acta.* 2009. Vol. 403. P. 139–141.
35. Atturu G., Brouillette S., Samani N.J., London N.J., Sayers R.D., et al. Short Leukocyte Telomere Length is Associated with Abdominal Aortic Aneurysm (AAA). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010. Vol. 29 (5). P. 559–564.
36. Du M., Prescott J., Kraft P., Han J., Giovannucci E., Hankinson S.E., De Vivo I. Physical activity, sedentary behavior, and leukocyte telomere length in women // *Am. J. Epidemiology* 2012. Vol. 175. P. 414–422.
37. Cherkas L.F., Hunkin J.L., Kato B.S., Richards J.B., Gardner J.P., Surdulescu G.L., Aviv A. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length // *Arch. Int. Med.* 2008. Vol. 168. P. 154–158.
38. Krauss J., Farzaneh-Far R., Puterman E., Na B., Lin J. et al. Physical Fitness and Telomere Length in Patients with Coronary Heart Disease: Findings from the Heart and Soul Study // *PLoS ONE.* 2011. Vol. 6 (11). P. e26983. doi:10.1371/journal.pone.0026983
39. Denham J., Nelson C.P., O'Brien B.J., Nankervis S.A., Denniff M. et al. Longer Leukocyte Telomeres Are Associated with Ultra-Endurance Exercise Independent of Cardiovascular Risk Factors // *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8 (7). P. e69377. doi:10.1371/journal.pone.0069377
40. Savelle S., Saijonmaa O., Strandberg T.E., Koistinen P., Strandberg A.Y., Tilvis R.S., I Fyhrquist F. Physical activity in midlife and telomere length measured in old age // *Experiment. Gerontol.* 2013. Vol. 48. P. 81–84.
41. Ludlow A.T., Zimmerman J.B., Witkowski S., Hearn J.W., Hatfield B.D., Roth S.M. Relationship between physical activity level, telomere length, and telomerase activity // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2008. Vol. 40. P. 1764–1771.
42. Zhu H., Wang X., Gutin B. et al. Leukocyte telomere length in healthy Caucasian and African-American adolescents: relationships with race, sex, adiposity, adipokines, and physical activity // *J. Pediatr.* 2011. Vol. 158 (2). P. 215–220.
43. Mirabello L., Huang W.Y., Wong J.Y. et al. The association between leukocyte telomere length and cigarette smoking, dietary and physical variables, and risk of prostate cancer // *Aging Cell.* 2009. Vol. 8 (4). P. 405–413.
44. Puterman E., Lin J., Blackburn E., O'Donovan A., Adler N. et al. The Power of Exercise: Buffering the Effect of Chronic Stress on Telomere Length // *PLoS ONE.* 2010. Vol. 5(5): e10837. doi:10.1371/journal.pone.0010837.
45. Mathur S., Ardestani A., Parker B., Cappizzi J., Polk D., Thompson P.D. Telomere length and cardiorespiratory fitness in marathon runners // *J. Investigat. Med.* 2013. Vol. 6. P. 613–615.



## АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

46. LaRocca T.J., Seals D.R., Pierce G.L. Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercisetrained adults and related to maximal aerobic capacity // *Mecha. Ageing Dev.* 2010. Vol. 131. P. 165–167.

47. Woo J., Tang N., Leung J. No association between physical activity and telomere length in an elderly Chinese population 65 years and older // *Arch. Int. Med.* 2008. Vol. 168 (19). P. 2163–2164.

48. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Артериальная гипертензия и теломеры. [http://www.internist.ru/sessions/video/2014-02-11/2014-02-11\\_3251.html](http://www.internist.ru/sessions/video/2014-02-11/2014-02-11_3251.html) (25.07.2014)

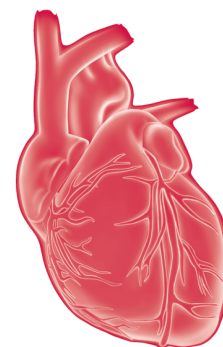
49. Ивашкин В.Т. Молекулярные взаимодействия между теломерами, митохондриями и болезнью старения. [http://www.internist.ru/articles/vnutrennie/vnutrennie\\_274.html](http://www.internist.ru/articles/vnutrennie/vnutrennie_274.html) (25.07.2014)

50. Шепель Р.Н. ХСН и короткие теломеры – закономерность или случайность? [http://www.internist.ru/sessions/video/discimus/discimus\\_3734.html](http://www.internist.ru/sessions/video/discimus/discimus_3734.html) (25.07.2014)

51. Шепель Р.Н. Современные представления о роли теломер в патогенезе гипертонической болезни. [http://www.internist.ru/sessions/video/discimus/discimus\\_3733.html](http://www.internist.ru/sessions/video/discimus/discimus_3733.html) (25.07.2014)



# Система интерактивного опроса на лекциях цикла внутренних болезней: уроки для преподавателей



**А.В. Мелехов,  
Е.И. Емелина,  
Г.Е. Гендлин,  
Г.И. Сторожаков**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

В статье описана методика проведения интерактивных лекций цикла «Внутренние болезни» для студентов старших курсов. Проведен анализ данных, описывающих успеваемость студентов, за осенний семестр 2014 г.

#### Ключевые слова:

обучение, интерактивная лекция, система интерактивного опроса

#### Interactive voting system in lectures on Internal Diseases: lessons for teachers

*A. V. Melekhov, E. I. Emelina,  
G. E. Gendlin, G. I. Storozhakov*

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The article describes the method of interactive lectures for senior students on «Internal Diseases» using interactive voting system. Academic performance of students at autumn semester is being analyzed.

#### Keywords:

education, interactive lecture, interactive voting system

Последнее время технический прогресс демонстрационного оборудования значительно изменил привычный формат лекций. Сопровождение выступления лектора демонстрацией презентации на экране стало практически общепринятым и значительно расширило возможности иллюстрации сложных для восприятия идей. В образовательной практике все шире используются интерактивные доски, объединение географически удаленных слушателей через интернет (вебинары), активно используются возможности социальных сетей.

Одной из таких технических новинок являются системы интерактивного опроса (СИО). Обычно они представляют собой программное обеспечение для создания опроса и обработки результатов, интегрированное в привычный для каждого лектора инструмент – Microsoft Power Point, набор пультов участников опроса и приемника (ресивера), подключаемого к USB-порту компьютера, с которого изображение выводится на проектор (рис. 1).

В течение осеннего семестра 2014/2015 учебного года нами проведено 39 интерактивных лекций по кардиологии для студентов VII курса вечернего факультета (3 цикла, 5 групп, 114 студентов).

Для ознакомления студентов с методикой в начале каждого цикла проводились 2 подготовительных занятия возрастающей трудности по электрокардиографии, в которых на слайдах были представлены электрокардиограммы (ЭКГ) и вопросы к ним (см. рис. 2).

Студенты выбирали из нескольких предложенных вариантов тот ответ, который они считали правильным (тесты с однозначным выбором), нажимая на кнопку пульта с соответствующей цифрой. Предварительно в специально созданной группе популярной у студентов социальной сети Вконтакте (рис. 3) для подготовки публиковали список тем, по которым будут заданы вопросы.

*Примечание:* 0 баллов означает, что студента на лекции не было.



**Рис. 1.** Пульт и ресивер для интерактивного опроса системы Turning Point

Персонализация результатов достигалась следующим образом: пульта были пронумерованы, в первый день цикла за каждым студентом закреплялся пульт с определенным номером, который выдавался ему перед каждой лекцией. Процесс распределения пультов по заранее подготовленному списку занимает около 10 мин и фактически заменяет переключку. Препятствием для нарушений (голосование за отсутствующего товарища, потеря пульта) является передача пульта из рук в руки каждому студенту лекционным ассистентом индивидуально.

Далее цикл лекций по кардиологии, читаемых студентам в этом семестре, был переработан: в презентации, сопровождающие речь лектора, были включены слайды с вопросами по теме лекции, также в виде тестов с однозначным выбором. Список изучаемых на каждой лекции тем тоже публиковали в социальной сети.

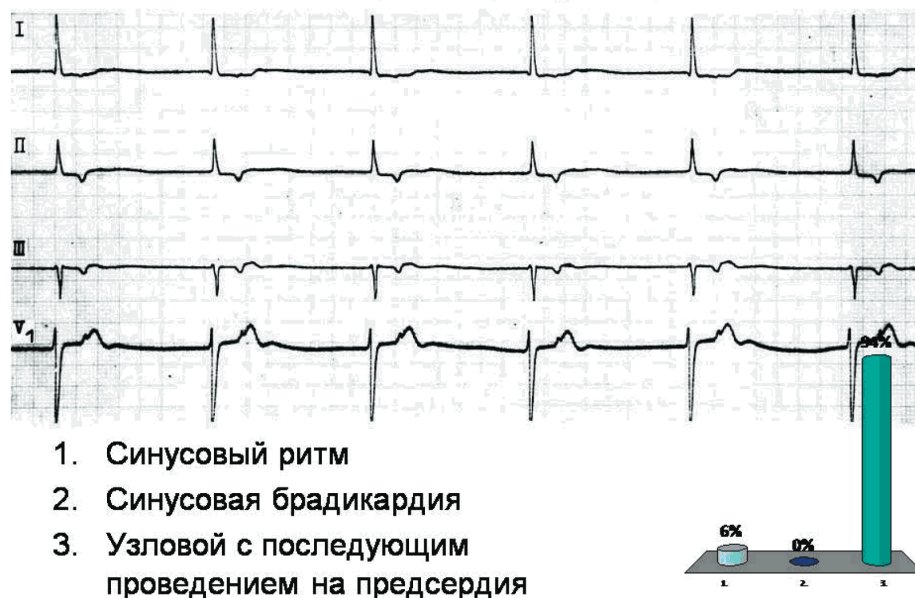
Так же, как и в задачах, студенты выбирали ответ, который они считали правильным, нажимая на соответствующую кнопку на пульте. Лектор и слушатели легко отслеживают количество проголосовавших по небольшому счетчику в углу экрана.

Лекция продолжается только после того, как все присутствующие проголосуют. Это несколько увеличивает продолжительность лекции, но заставляет относиться к ней с большим вниманием, и через некоторое время, с приобретением опыта студентами, задержки становятся минимальными. За 1,5 ч лекции такие вопросы появлялись на экране 10–15 раз с приблизительно равными интервалами. После окончания голосования на экран выводится столбчатая диаграмма, отражающая количество студентов, проголосовавших за каждый вариант ответа (в правом нижнем углу на рис. 2), преподаватель комментирует результаты. В лекции обязательно присутствует материал, включающий обстоятельный ответ на заданный вопрос.

Кроме того, для оценки выживаемости знаний перед каждой лекцией, кроме первой, давалось подряд 10–12 слайдов по материалу предыдущей лекции, но с измененными и/или другими вопросами (контроль знаний, проверочный интерактив).

Было принято, что процент правильных ответов на занятиях по ЭКГ и на лекциях <70 соответствует оценке «неудовлетворительно», 70–79 – «удовлетворительно», 80–89 – «хорошо», 90–100 – «отлично». Результаты опроса также публиковали в социальной сети ВКонтакте.

### Охарактеризуйте ритм на данной ЭКГ



**Рис. 2.** Пример слайда из первого занятия с результатами ответов студентов

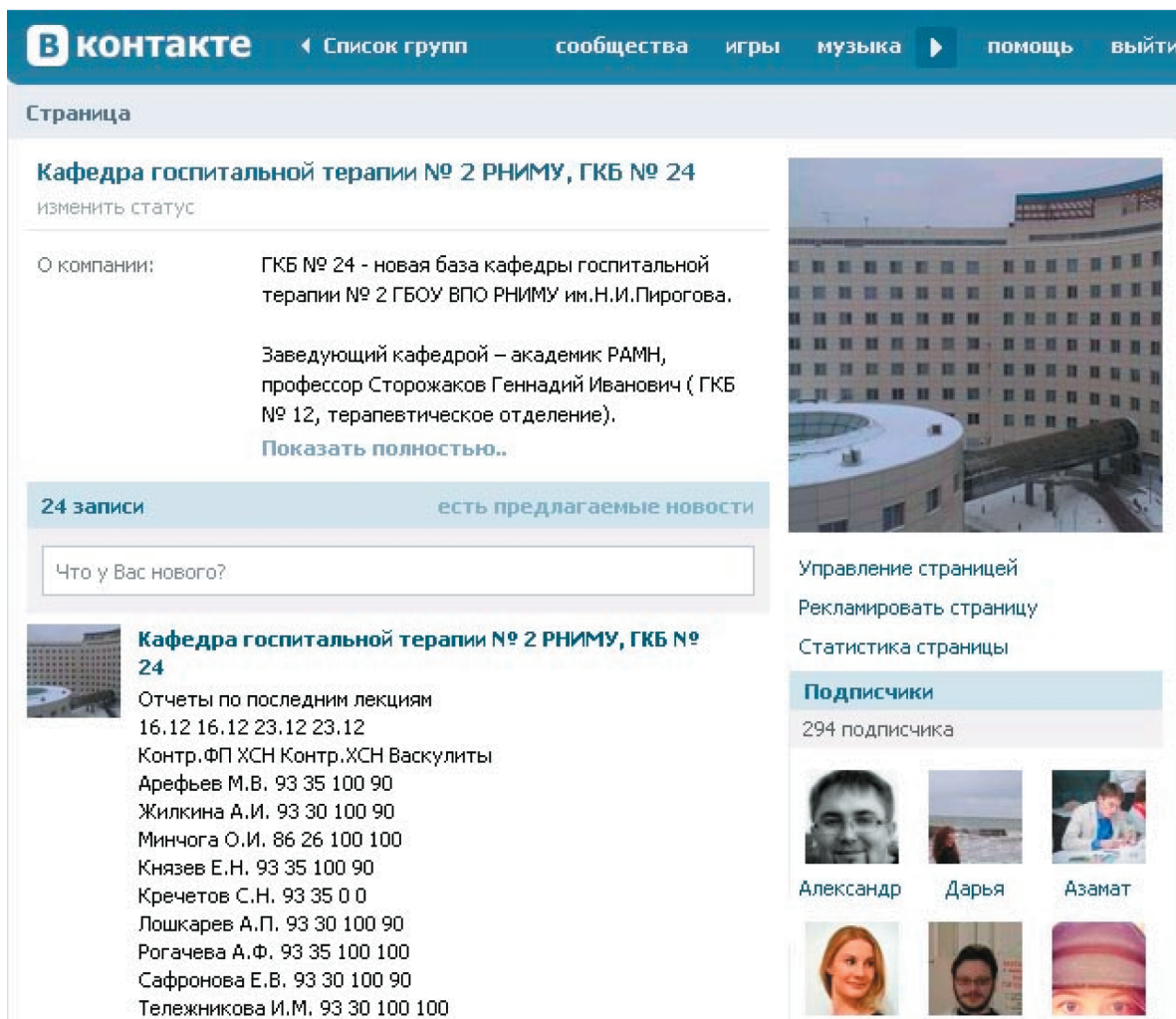


Рис. 3. Скриншот страницы группы социальной сети Вконтакте, в которой публиковались список тем для подготовки к лекциям и результаты интерактивного опроса



Рис. 4. Интерактивная лекция

Использование системы произвело прекрасное впечатление. Уже после первых лекций стало понятно, что методика позволяет вовлечь всю аудиторию целиком. Обычно на вопросы, звучащие в ходе лекции, реагируют единицы, наиболее активные и заинтересованные, при применении СИО волей-неволей отвечать приходится всем.

Однако наибольший практический интерес вызывает возможность дальнейшего анализа работы студентов. Программное обеспечение СИО автоматически проводит первичную обработку результатов тестирования и формирует отчеты. В результате преподаватель не только видит ситуацию с потоком в целом по столбчатым диаграммам во время лекции, но и может проследить в отчете активность и знания каждого студента на каждой лекции индивидуально.

Сравнение результатов интерактивного опроса, полученных в ходе лекций, с данными проверочного интерак-

тивного опроса позволило оценить полноту восприятия лекционного материала и выживаемость знаний, полученных в результате лекции (см. таблицу).

Данные удобнее представлять в более наглядном формате столбчатой диаграммы (рис. 5).

Интересно, что «прирост» знаний при контрольном опросе был неодинаков на разных лекциях, что, по-видимому, было связано с разной сложностью материала. По некоторым темам, как видно из таблицы, значения «прироста» были отрицательными, что говорит о вполне ожидаемом отсутствии 100-процентной выживаемости знаний. При этом медиана частоты правильных ответов после лекций достоверно увеличивалась к моменту контроля, причем как у более, так и у менее успешно отвечавших на вопросы студентов (рис. 6).

Любопытен анализ этих данных при разделении студентов на бюджетников и обучающихся по договору.

Динамика средней частоты правильных ответов на лекции и при контроле (выживаемость знаний)

Название лекции	Средний балл исходно	Средний балл контроля	p (Вилкоксон)
Методика эхокардиографии (далее ЭхоКГ)	88	92	Н/д
Острый коронарный синдром. Рекомендации отечественных экспертов (далее ОКС)	71	71	Н/д
Осложнения инфаркта миокарда (далее осложнения ИМ)	79	93	<0,0001
Артериальная гипертензия. Рекомендации отечественных экспертов, дифференциальный диагноз (далее АГ)	81	86	0,01
Дифференциальный диагноз шумов в сердце (далее шумы)	83	80	0,0001
Инфекционный эндокардит (далее ИЭ)	100	90	0,02
Тромбоэмболия легочной артерии. Европейские рекомендации-2014 (далее ТЭЛА)	100	91	0,057
Кардиомиопатии (далее КМП)	73	80	0,024
Фибрилляция предсердий. Рекомендации отечественных экспертов (далее ФП)	67	90	<0,0001
Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендации отечественных экспертов (далее ХСН)	74	100	<0,0001
Средний процент правильных ответов по всем лекциям (далее средний балл)	69	80	0,015



Рис. 5. Доля студентов, получивших удовлетворительную оценку на лекции и при контроле, в %

При сопоставимых средних баллах на исходных лекциях (69 и 70 соответственно) средние баллы за контрольные ответы были неодинаковы (81 и 73 соответственно). Несмотря на недостоверность межгрупповых различий, прослеживается четкая тенденция к более эффективному усвоению материала у студентов, обучающихся бесплатно, что удивляет.

С помощью этой методики нам удалось добиться практически 100-процентного посещения лекций студентами. Из рис. 7 видно дисциплинирующее действие методики – имеется четкий тренд снижения процента пропусков за время цикла. Практически исчезли опоздания, что можно увидеть по уменьшающейся разнице между частотой пропусков контрольных вопросов по пройденному материалу перед лекцией и частотой пропусков самой лекции.

Персонализации ответов позволяет легко сделать результаты интерактивного опроса частью балльно-рейтинговой оценки студента. В нашем случае журнал с данными каждого студента за весь цикл предоставлялся преподавателям, принимающим зачет, для более детального опроса по пропущенным темам или темам, по которым были получены низкие баллы.

Представить прилежание конкретного студента более наглядно, сравнить его с однокашниками позволяет выстраивание всего списка по возрастанию среднего балла за цикл (рис. 8).

При сопоставлении среднего за цикл процента правильных ответов на интерактивных лекциях с оценкой, полученной на зачете, выявлена слабая, но статистически значимая корреляция ( $r=0,32, p<0,05$ ). Причем величина коэффициента корреляции выше при сопоставлении оценки и результатов ответов на контрольные вопросы ( $r=0,28, p<0,05$ ), чем на исходной лекции ( $r=0,2, n/д$ ). И это понятно, так как зачет принимают те же преподаватели, которые читали лекции.

Примененная и изученная нами методика преподавания с помощью СИО удобна, достаточно проста, но требует

определенных затрат. К ее недостаткам можно отнести то, что она не исключает возможности подсказок, недобросовестного отношения студентов, что требует искусства преподавателя поддерживать дисциплину.

Мы собираемся и далее использовать и совершенствовать методику интерактивного образования.

Благодарим компанию Такеда за предоставленную нам систему интерактивного опроса.

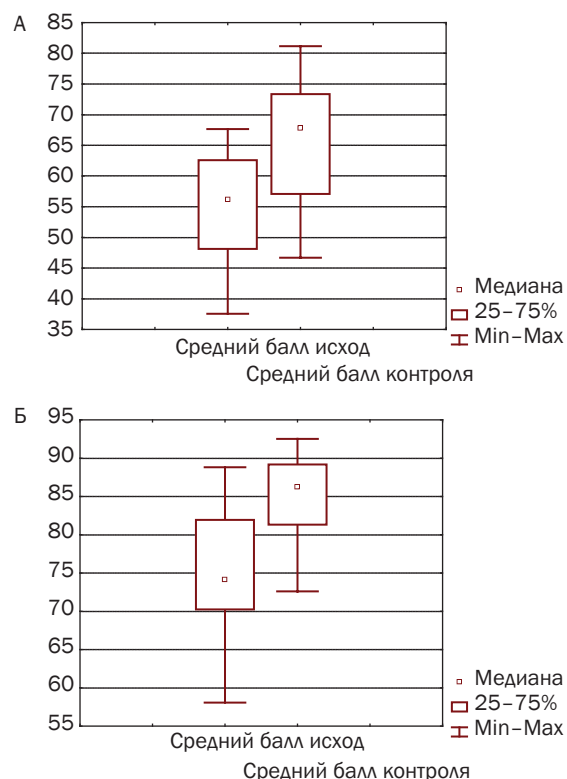


Рис. 6. Динамика среднего балла на лекции и при контроле: А – студенты со средним баллом за цикл на лекциях  $\leq 70\%$ ,  $P_{Wilcoxon} < 0,004$ ; Б –  $> 70\%$ ,  $p_{Wilcoxon} < 0,0001$ . Представлена медиана значений и интерквартильный размах

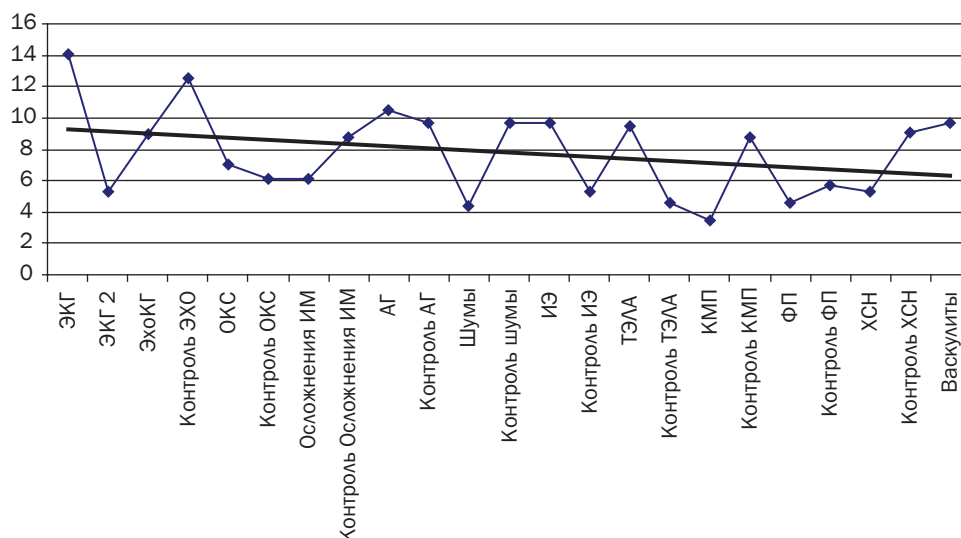


Рис. 7. Доля студентов, пропустивших лекцию, в %. Динамика за цикл



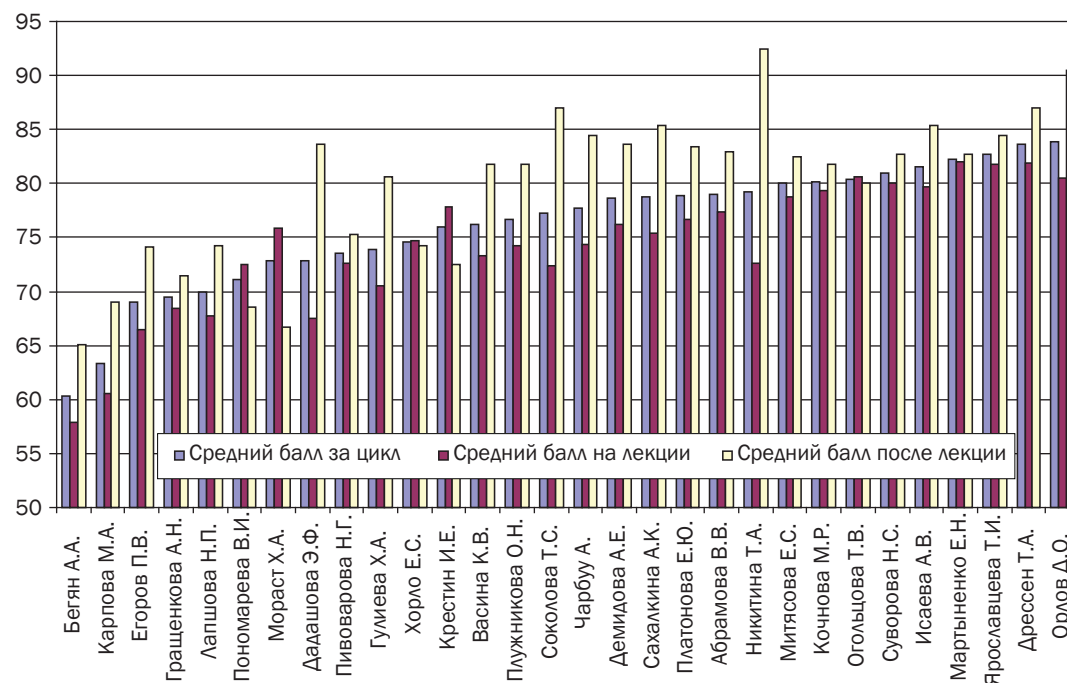


Рис. 8. Усредненные результаты интерактивного опроса потока студентов на лекциях по внутренним болезням. Иерархия по среднему баллу за цикл

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кафедра госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва:

**Мелехов Александр Всеволодович** – кандидат медицинских наук, доцент

E-mail: avmelekhov@gmail.com

**Емелина Елена Ивановна** – кандидат медицинских наук, доцент

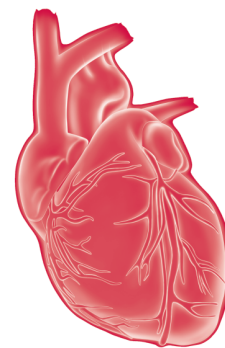
E-mail: eei1210@mail.ru

**Гендлин Геннадий Ефимович** – доктор медицинских наук, профессор

E-mail: RGMUGT2@mail.ru

**Сторожаков Геннадий Иванович** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой

# Сравнительная эффективность и безопасность аллапинина, этацизина и амиодарона и выбор оптимальной антиаритмической терапии по контролю ритма при пароксизмальной мерцательной аритмии



С.Ф. Соколов, Е.В. Бомонина

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва

С целью изучения сравнительной эффективности и безопасности аллапинина, этацизина и амиодарона в предупреждении приступов фибрилляции и трепетания предсердий и их роли в выборе оптимальной терапии проведено открытое рандомизированное параллельное исследование с последующим перекрестным исследованием, в которое включено 90 пациентов с пароксизмальной формой аритмии, резистентной к препаратам класса IA. Изучаемые препараты назначали в индивидуально подобранных дозах. Об антиаритмическом действии судили по изменению длительности межприступного интервала и по клиническим критериям, основанным на оценке частоты приступов, их длительности и условий купирования. Конечным исходом исследования служил комплексный показатель невозможности продолжения лечения препаратом по разным причинам. На втором этапе при отсутствии эффекта препарата первого выбора оценивали действие второго и третьего препаратов. Наблюдение за пациентами продолжали до 3 мес. При параллельном сравнении частота событий первичного исхода на аллапинине была ниже, чем на амиодароне (ОР=0,22; 95% ДИ 0,09÷0,5;  $p<0,016$ ), и ниже, чем на этацизине (ОР=0,09; 95% ДИ 0,04÷0,2;  $p<0,0001$ ). Амиодарон превосходил по эффективности этацизин (ОР=0,39; 95% ДИ 0,16÷0,95;  $p<0,001$ ). Выбор оптимального препарата при перекрестном их назначении существенно улучшил показатели успеха лечения. Относительный риск безуспешного лечения при сравнении результатов использования у каждого пациента только одного из изучаемых препаратов против использования оптимального препарата составил 1,37 (95% ДИ 2,9÷10,7;  $p<0,002$ ), а число больных, которых необходимо лечить, чтобы достичь одного дополнительного успеха на оптимальной терапии, – 4,5. Заключение сводится к тому, что аллапинин является высокоэффективным средством лечения больных с пароксизмальной мерцательной аритмией, а оценка эффективности, безопасности и перспектив лекарственной антиаритмической терапии по предупреждению пароксизмов мерцательной аритмии должна строиться на основе поиска оптимального препарата с использованием арсенала рекомендованных антиаритмических препаратов.

## Ключевые слова:

аллапинин, этацизин, амиодарон, антиаритмическая терапия, контроль ритма, пароксизмальная мерцательная аритмия

## Comparative efficacy and safety of allapinine, ethacyzin and amiodarone: choice of optimal antiarrhythmic therapy for rhythm control in case of paroxysmal atrial fibrillation

S. F. Sokolov, E. V. Bomonina

A. L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology of Russian  
Cardiology Research-and-Production Complex, Moscow

To compare the efficacy and safety of allapinine, ethacyzin and amiodarone in preventing paroxysms of atrial fibrillation and/or flutter resistant to class IA antiarrhythmic drugs a randomized open parallel study was conducted followed by crossover serial testing in nonresponders to the first drug to fined optimal therapy with single drug. Ninety patients with frequent attacks of atrial fibrillation objectified by 12-lead electrocardiogram were treated with allapinine 75–200 mg/day ( $n=33$ ) or ethacyzin 150–200 mg/day ( $n=38$ ) or amiodarone 200–400 mg/day ( $n=19$ ) as first drugs. The primary end point of the study was inefficacy or intolerability of the treatment with selected drug. The secondary end point was the time interval to the first attack of arrhythmia. Efficacy was considered if attacks be less frequent, briefer, and less symptomatic. In case of effective and well tolerated treatment follow-up continued for a period of 3 months. On allapinine as first drug events of primary end point were significantly less frequent compared with ethacyzin (RR=0.09; 95% CI 0.04÷0.2;  $p<0.0001$ ) and with amiodarone (RR=0.22; 95% CI 0.09÷0.5;  $p<0.016$ ). When optimal drug therapy was compared with first drug therapy RR was 1.37 (95% CI 2.9÷10.7;  $p<0.002$ ) and NNT=4.5. The high efficacy of allapinine in nonresponders to the first drugs was resulted in general to the ratio. In conclusion: allapinine is effective and safe antiarrhythmic drug in preventing paroxysms of atrial fibrillation, and pharmacological therapy failure may by conclude only as a result of serial drug testing but not as failure to «at least 1 class I or III antiarrhythmic medication».

## Keywords:

allapinine, ethacyzin, amiodarone, antiarrhythmic therapy, rhythm control, paroxysmal atrial fibrillation

**М**ерцательная аритмия (МА) (фибрилляция и трепетание предсердий) – наиболее часто встречающаяся форма нарушения ритма сердца [1]. Лекарственная антиаритмическая терапия по-прежнему остается основным методом ее лечения, предлагая две альтернативные стратегии: стратегию контроля частоты и стратегию контроля ритма сердца [1]. Хотя общие результаты сравнения этих двух стратегий указывают на отсутствие значимых различий между ними по влиянию на отдаленные результаты лечения [2], более детальный анализ показывает, что сохранение синусового ритма существенно повышает выживаемость пациентов [3]. Это служит одним из важных аргументов в пользу стремления к сохранению синусового ритма и делает актуальным поиск средств более эффективного и безопасного лечения, направленного на предупреждение рецидивов аритмии. Возможности лекарственной терапии, к сожалению, весьма ограничены и со все большим успехом используются методы катетерной аблации аритмогенных зон предсердий, представляя важную альтернативу медикаментозному подходу. В серии исследований было показано, что катетерная аблация более эффективна в предупреждении рецидивов МА у отдельных категорий больных [4], и это стало основанием к постоянному расширению показаний к ее использованию. В основе формирования этих показаний, тем не менее, по разным причинам лежит принцип «от противного», когда требуется констатировать бесперспективность медикаментозного подхода. Проблема, однако, состоит в обоснованности существующей на сегодняшний день рекомендации, формулирующей бесперспективность лекарственной терапии как «неэффективность или непереносимость хотя бы одного из антиаритмических препаратов класса I или III» [4, 5]. Интересно, что появление такой формулировки связано исключительно с показаниями к катетерной аблации МА и опирается на первоисточник [6], который, напротив, нацеливает при необходимости последовательно использовать широкий арсенал рекомендуемых лекарственных препаратов и их комбинаций для поиска эффективной и безопасной, по существу оптимальной лекарственной терапии. Острота этого явного противоречия в различиях трактовки одного и того же понятия в зависимости от методов лечения сглаживается тем, что катетерная аблация изначально рассматривается не как этап или крайняя мера в лечении больных, а как альтернатива медикаментозной терапии. Но если иметь в виду, что ключевым моментом в принятии решения о проведении вмешательства является мнение пациента [4], возникает вопрос о том, какой именно препарат следует использовать для оценки перспектив лекарственной терапии. Сведения о сравнительной эффективности и безопасности рекомендованных антиаритмических препаратов могут служить хорошим ориентиром в данной ситуации. Но для российских условий осложняющим моментом является малая изученность этих показателей и полное отсутствие сравнительных данных для двух рекомендованных [1] и широко применяемых для лечения больных с МА препаратов – этацизина и аллапинина.

**Целью** настоящей работы явилось изучение сравнительной эффективности и безопасности аллапинина, этацизина и амиодарона как одного из эталонных препаратов в предупреждении приступов МА, а также определение их роли в выборе оптимальной антиаритмической терапии.

## Материал и методы

Для настоящего анализа использованы материалы исследования, результаты которого частично опубликованы ранее [7]. Оно планировалось как пилотное открытое рандомизированное сравнение в параллельных группах эффективности аллапинина, этацизина и амиодарона в предупреждении приступов мерцательной аритмии у больных с длительным анамнезом пароксизмальной формы аритмии, резистентных к лечению препаратами класса IA. Исследование включало 4 фазы: I фаза – отбор и контрольное обследование пациентов, II фаза – сравнение действия препаратов первого выбора в параллельных группах, III фаза – оценка препаратов второго и третьего выбора и определение оптимальной терапии и IV фаза – 3-месячный курс оптимальной терапии.

В фазу I после оценки пациентов на соответствие критериям включения и невключения в исследование в условиях стационара отменяли прием всех антиаритмических препаратов на срок до 1 нед или до развития первого устойчивого (более 1 мин) симптоматического приступа МА. При развитии приступов аритмии в этот период оценивали различные варианты купирующей терапии. Методом конвертов проводили рандомизацию и распределяли пациентов по трем группам соответственно выпавшему препарату. Рандомизация предполагала включение 30 пациентов в каждую группу. Если имелись документированные данные о неэффективности или непереносимости ранее назначавшегося выпавшего по рандомизации препарата, пациента перемещали в иную группу, выбор которой определялся предпочтением лечащего врача. Учитывая возможное последующее перекрестное назначение изучаемых препаратов, численность групп не восполняли.

Фаза II начиналась промежуточным этапом исследования – выбором оптимальных доз изучаемых препаратов, которые соответствовали максимальным по переносимости дозам. В последующем лечение продолжали, назначая изучаемые препараты в индивидуально подобранных дозах, до момента принятия решения об эффективности и безопасности данного препарата. Если оценка результатов лечения была положительной, его продолжали в амбулаторных условиях сроком до 3 мес (фаза IV), когда повторно оценивали результаты, или до момента констатации исчезновения антиаритмического эффекта или развития непереносимых побочных действий. При этом срок до принятия решения об эффективности лечения не зачитывался в 3-месячный период длительного лечения, за исключением случаев, когда длительность интервала до первого приступа превышала 1 мес. Если же результаты краткосрочного лечения расценивали как отрицательные, исследование продолжали в рамках фазы III. Препарат первого выбора



# АЛЛАПИНИН® **РИТМ ЖИЗНИ**

рег.нр. Р N000405/02

Российское антиаритмическое средство 1С класса - рекомендовано РКО и ВНОА для лечения нарушений ритма сердца при отсутствии органических поражений



- наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия,
- пароксизмы мерцания и трепетания предсердий,
- пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, в том числе и при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW),
- пароксизмальная желудочковая тахикардия (при отсутствии органических изменений миокарда)

ЗАО «Фармцентр ВИЛАР» 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, 7. Тел.: (495) 388-47-00

**[www.allapinin.ru](http://www.allapinin.ru), [www.vilar-plant.ru](http://www.vilar-plant.ru)**



отменяли и назначали препарат второго выбора, который определялся предпочтением лечащего врача или обязательным условием назначения амиодарона последним. Процедуру подбора доз, оценку краткосрочного и длительного эффекта препаратов повторяли, как описано выше. Если вновь получали отрицательный результат, оценивали третий изучаемый препарат. Лечение препаратами, проявившими эффективность и безопасность в 3-месячном курсе, продолжали длительно за рамками протокола настоящего исследования.

В исследование включали больных обоего пола с пароксизмальной МА, которая существовала на протяжении не менее 1 года и с частотой развития симптоматических приступов на безмедикаментозном фоне не менее 1 раза в неделю. При более редком развитии приступов критерием включения служил их затяжной характер (более 24 ч). Дополнительным критерием служила неэффективность или непереносимость лечения по предупреждению приступов аритмии препаратами класса IA (хинидин, диэтилэтилпиридин или прокаинамид).

**Критерия не включения в исследование:** возраст моложе 21 года и старше 75 лет, хроническая сердечная недостаточность II и выше функционального класса по классификации NYHA, фракция выброса левого желудочка <40% или гипертрофия левого желудочка с толщиной стенок >1,4 см; ишемическая болезнь сердца со стенокардией III функционального класса NYHA и выше, легочное

сердце; нарушения внутрижелудочковой проводимости (QRS >120 мс), предсердно-желудочковые блокады, удлинение интервала QT; сопутствующие (желудочковые) нарушения ритма сердца, требующие антиаритмического лечения; некомпенсированный сахарный диабет и заболевания щитовидной железы. Не включали также пациентов, которые ранее принимали амиодарон и не прекратили его прием менее чем за 1 мес до включения в исследование.

Всего в исследование включено 90 больных, демографические и клинические данные которых представлены в табл. 1. Только два показателя имели значимые различия в трех группах. Частота возникновения пароксизмов аритмии была значимо больше в группе этацизина по сравнению с двумя другими группами, но и в группе аллапинина этот показатель значимо превышал таковой в группе амиодарона. Напротив, максимальная ЧСС во время пароксизмов значимо возрастала в группах, выстроенных в указанной последовательности.

В анамнезе включенных в исследование пациентов, кроме оценки действия обязательных препаратов класса IA, имелись многочисленные указания на назначение амиодарона. В группе этацизина их было 16 (53,5%), причем в 11 (68,8%) случаях имелись документированные данные о неэффективности препарата в адекватной дозе или развитии внекардиальных и кардиальных (чрезмерная синусовая брадикардия) побочных эффектов. В группе аллапинина таких случаев было 25 (83,3%) и 22 (88%)

**Таблица 1.** Демографические и клинические данные пациентов

Показатель	Группа этацизина	Группа аллапинина	Группа амиодарона	p (ANOVA)
Число пациентов	38 (30+8) *	33 (30+3) *	19 (30-11) *	
Пол (М/Ж)	27/11	22/11	13/6	= 0,9
Возраст (лет)	52,9 (23÷72) †	57,7 (46÷71) †	53,6 (36÷71) †	= 0,07
Основной диагноз:				= 0,09
ИНР	10	3	3	
ГБ	3	5	4	
ИБС:	20	24	9	
ИБС, ГБ	7	12	4	
ИБС, ПИКС	2	5	1	
ПМКС	3	1	2	
ПМК	1	0	1	
ПС	1	0	0	
Давность основного заболевания	7,1 (1÷20) †	10,2 (1÷26) †	6,8 (1÷30) †	= 0,8
Давность ПМА	6,6 (1÷27) †	8,9 (1÷27) †	5,2 (1÷12) †	= 0,3
Форма ПМА:				= 0,85
трепетание	10	7	4	
фибрилляция	28	26	15	
Частота приступов:				=0,6;= 0,5
2 и больше в неделю (3††)	37	29	16	
1 и меньше в неделю (2††)	0	3	3	
1 и меньше в месяц (1††)	1	1	0	
Максимальная длительность пароксизмов, ч	14,4 (1÷120) †	14 (1÷72) †	25,9 (5÷72) †	= 0,06
Размер левого предсердия, см	3,5 (2,4÷4,2) †	3,6 (2,7÷4,4) †	3,4 (2,5÷4,2) †	= 0,24
Дельта S, %	30,5 (21÷39) †	31,3 (19÷40) †	31,1 (20÷45) †	= 0,87
ЧСС макс при ПМА, имп/мин	125,7 (96÷220) †	138,7 (80÷200) †	144,7 (90÷200) †	< 0,04
ЧСС в покое, имп/мин	65,9 (52÷80) †	67 (50÷80) †	66,8 (52÷80) †	= 0,83

**Примечание.** \* – в скобках указано число рандомизированных пациентов и число перемещенных пациентов до назначения препарата первого выбора; † – данные представлены в форме [среднее арифметическое (мин макс)]; †† – градации частоты развития приступов аритмии; ИНР - идиопатические нарушения ритма; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ПМКС – постмиокардитический кардиосклероз; ПМК – пролапс митрального клапана; ПС – порок сердца; ПМА – пароксизмальная мерцательная аритмия.



соответственно. В группе амиодарона – 18 (60%) и 14 (77,8%). Статистически значимыми различия были только для общего числа назначений амиодарона при сравнении групп этацизина и аллапинина ( $p < 0,03$ ). У 3 пациентов в группе амиодарона его неэффективность, вероятно, была связана с неадекватностью дозы препарата; таким образом, 11 пациентам при включении в исследование было отказано в назначении этого препарата, и они были перераспределены в две другие группы (табл. 1).

Этацин назначали в начальной дозе 150 мг/сут и в период ранжирования доз могли увеличить ее до 200 мг/сут. Аллапинин назначали в начальной дозе 100 мг/сут и при необходимости снижали ее до 75 или увеличивали до 150 мг/сут. Амиодарон назначали в насыщающей дозе 600–1200 мг/сут в зависимости от массы тела на протяжении 1 нед и в дальнейшем переходили на поддерживающую дозу 200–400 мг/сут.

В период отмены антиаритмических препаратов оценивали контрольные показатели: измеряли интервалы ЭКГ, определяли длительность межприступного интервала, начиная от момента последнего приема ранее назначавшегося препарата. Проводили 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ. При ранжировании доз препаратов ограничением их увеличения служили удлинение интервала *QRS* более чем на 33% от исходного или не более 160 мс, удлинение интервала *PQ* более 280 мс, удлинение *QTc* более 500 мс. Безопасность препарата в оптимальной дозе дополнительно оценивали повторным холтеровским мониторированием ЭКГ. Исследовательский период оценки действия препаратов начинали для этацизина и аллапинина с 3-х суток приема оптимальной дозы, а для амиодарона – с момента перехода на поддерживающую дозу. С этого момента определяли длительность межприступного интервала до первого устойчивого симптоматического приступа, зарегистрированного на ЭКГ. При дальнейшем наблюдении оценивали частоту развития приступов в месяц и переносимость препаратов.

Первичными конечными исходами исследования служили отсутствие антиаритмического эффекта лечения, или развитие проаритмического действия препаратов, или непереносимость препарата по причине кардиальных или внекардиальных его действий. Вторичным конечным исходом исследования служила длительность межприступного интервала.

Под антиаритмическим эффектом препаратов понимали снижение градации частоты развития приступов МА (расшифровку градаций см. табл. 1) как минимум на единицу при условии облегчения их купирования (спонтанно или дополнительным приемом внутрь назначенного или иного испытанного препарата, исключая парентеральное их введение и использование электроимпульсной терапии), а также с учетом положительной субъективной оценки пациентом достигнутого результата и его приверженности к продолжению лечения. Под проаритмическим действием препаратов понимали увеличение частоты развития пароксизмов МА или развитие затяжных приступов, требующих больших усилий их купирования, или развитие приступов с нехарактерной высокой частотой

сердечных сокращений, сопровождающейся гемодинамическими последствиями, требующими экстренных мер для их купирования. Особо выделяли проаритмическое действие в отношении желудочковых аритмий, под которыми понимали 4-кратное возрастание общего числа желудочковых эктопических сокращений (оценка по результатам холтеровского мониторирования) или появление ранее отсутствовавших более высоких градаций желудочковой эктопической активности. В отличие от показателей эффективности проаритмическое действие и побочные эффекты подлежали оценке уже в период выбора оптимальных доз препаратов.

При статистической обработке параметрических данных сравнение результатов в группах проводили с использованием метода дисперсионного анализа (односторонний тест для совокупностей с нормальным распределением и тест Краскела–Уоллиса для ненормального распределение). Оценку непараметрических данных проводили с использованием точного критерия Фишера. Временные интервалы оценивали методом построения кривых дожития Каплана–Мейера с использованием *logrank*-теста. Расчеты производили с помощью статистической программы MedCalc v 12.7.0. Статистически значимыми считали результаты при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В рамках II фазы исследования этацин назначали 38 пациентам. Средняя суточная доза препарата составила 159,2 мг (150÷200; мин÷макс). У 1 пациента антиаритмический эффект оценить не удалось из-за развития при начальной дозе препарата синоатриальной блокады с длительными паузами, сопровождавшимися синкопальными состояниями. У 18 пациентов достигнут антиаритмический эффект, но у 2 из них препарат отменен из-за выраженной головной боли и тошноты. У 8 пациентов результат расценен как отсутствие эффекта, причем у 4 из них отмечались головная боль, головокружение и повышение артериального давления. У 11 пациентов эффект расценен как проаритмический. Это проявлялось в 3 случаях возрастанием частоты развития приступов, в 1 случае с их затяжным течением; в 3 случаях приступы стали затяжными (более суток) и не поддавались отработанным купирующим мерам; в 4 случаях имело место резкое возрастание частоты желудочковых сокращений (200 и более имп/мин) на фоне трепетания предсердий (проведение 1:1), что в 2 случаях имело гемодинамические последствия. Таким образом, в общей сложности у 22 (57,9%) пациентов продолжение лечения этацизином оказалось неприемлемым. У 2 больных в лечении решено отказаться от стратегии контроля ритма сердца, 1 пациентка подлежала имплантации электрокардиостимулятора. Все они выбыли из дальнейшего исследования. Другие 19 больных с отрицательными результатами лечения этацизином продолжили его в рамках фазы III. Напротив, у 16 больных с достигнутым антиаритмическим эффектом исследование продолжено непосредственно в рамках IV фазы.

4 из этих пациентов выбыли из-под наблюдения непосредственно при переходе на амбулаторное лечение, еще



1 пациент – после 2 мес наблюдения. У 3 продолживших участие в исследовании в сроки от 2 нед до 2 мес отмечено исчезновение антиаритмического эффекта препарата, проявившееся восстановлением контрольной частоты развития приступов, и у 1 пациента – развитием персистирующей формы аритмии. Исследование у них было завершено. Только 12 пациентов полностью завершили исследование при сохранении антиаритмического эффекта препарата.

Аллапинин, назначенный 33 пациентам в средней суточной дозе 111,4 (75÷200) мг, проявил антиаритмическую эффективность в коротком курсе лечения у 32 пациентов. Однако у 2 больных продолжать лечение было невозможно из-за непереносимых головокружений и нарушений координации движений, в 1 случае сочетавшихся с повышением артериального давления. Еще у 1 пациента антиаритмический эффект отсутствовал, и это сопровождалось умеренными головокружениями. Этот пациент прекратил исследование, что было связано с решением об изменении стратегии лечения. Таким образом, 2 пациента продолжили исследование в рамках фазы III, а 30 – продолжили 3-месячное лечение аллапином. У этих 30 больных имелись 9 случаев жалоб на головокружения и 2 случая – на чувство учащенного сердцебиения (в сумме 36,6% случаев). Все 30, кроме 1 пациентки, вышедшей из исследования, продолжали наблюдаться вплоть до окончания 3-месячного срока и сохраняли антиаритмический эффект аллапинина.

Амиодарон назначали 19 пациентам в средней насыщающей дозе 936 (600÷1200) мг/сут и поддерживающей – 337 (200÷800) мг/сут. У 1 пациента с антиаритмическим эффектом развилась чрезмерная синусовая брадикардия с симптомами хронотропной недостаточности, и препарат

был отменен. Еще у 3 пациентов не достигнуто антиаритмического эффекта, что у 1 пациента сопровождалось кожной сыпью и явлениями ринита. Эти 4 пациента продолжили исследование в рамках фазы III. У 1 пациента развилась персистирующая форма МА, и его участие в исследовании было прекращено. Поскольку через 47 сут после отмены амиодарона у него произошло спонтанное восстановление синусового ритма случай расценен как проаритмическое действие препарата. Антиаритмический эффект без побочных действий препарата достигнут у 14 пациентов, и они продолжили исследование в фазе 3-месячного наблюдения. Один из них прекратил участие в исследовании непосредственно при переходе на амбулаторный этап. Из оставшихся 13 пациентов у 1 в пределах 1 мес развилась чрезмерная синусовая брадикардия, и у 1 на втором месяце – фотодерматоз с исчезновением эффекта при снижении поддерживающей дозы с 400 до 20 мг/сут. Остальные 11 полностью завершили исследование, сохраняя антиаритмический эффект препарата.

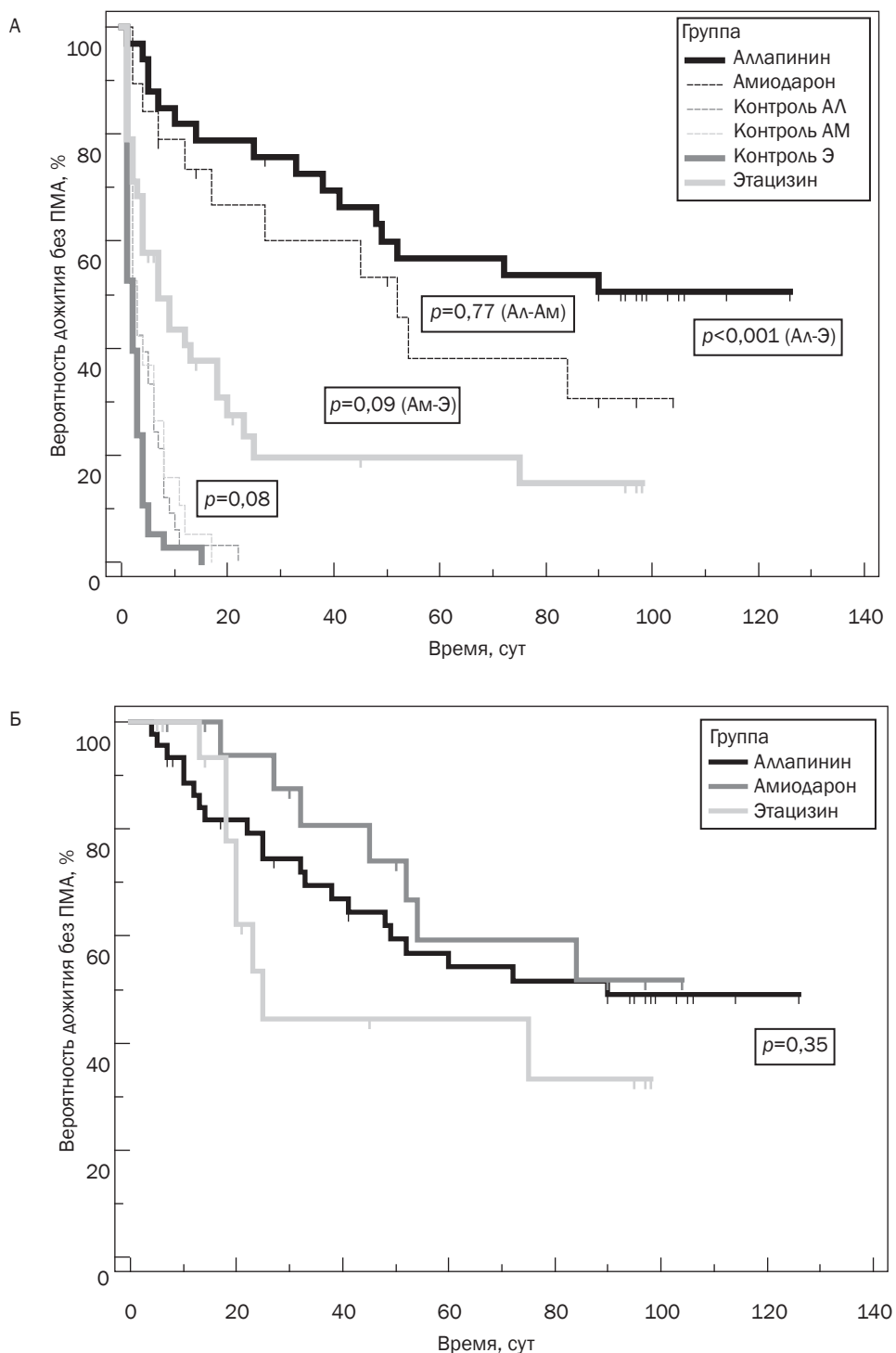
Таким образом, при сравнении в параллельных группах наиболее высокую антиаритмическую эффективность проявил аллапинин, что значительно отличалось от результата наименее эффективного этацизина (табл. 2).

Соответственно вероятность дожития до первого приступа МА указывает на аналогичные соотношения (рис. 1А). При этом длительность контрольного межприступного интервала значительно не отличается в трех группах. Аналогичные результаты дает комплексный анализ эффективности и переносимости лечения изучаемыми препаратами. Частота достижения первичной конечной точки исследования (рис. 2А) была значительно ниже при лечении аллапином по сравнению с амиодароном (от-

**Таблица 2.** Результаты действия препаратов при их сравнительной оценке в параллельных группах

Показатель	Группа этацизина	Группа аллапинина	Группа амиодарона	p
Число пациентов	38	33	19	
Антиаритмический эффект	16 (42,1%)	30 (90,9%)	14 (73,7%)	1-2 p<0,0001 1-3 p<0,049 2-3 p=0,2
Антиаритмический эффект с непереносимыми побочными действиями	3	2	1	
Отсутствие антиаритмического действия	8	1	3	
Проаритмическое действие	11 (28,9%)	0	1 (5,3%)	1-2 p<0,0001 1-3 p<0,049 2-3 p=0,2
Число событий первичного исхода исследования	22 (57,9%)	3 (9,1%)	5 (26,3%)	1-2 p<0,002 1-3 p<0,049 2-3 p=0,2
Среднее время дожития до первого приступа в контроле, сут	2,6 (1,8÷3,4) *	4,5 (3÷5,9) *	4,8 (2,8÷6,8) *	p=0,08
Среднее время дожития до первого приступа на препарате, сут	24,7 (12,6÷36,8) *	79,1 (61,7÷96,6) *	53,9 (34,2÷73,5) *	logrank-тест 1-2 p<0,001 1-3 p=0,09 2-3 p=0,77
Средняя ЧСС при приступе, имп/мин	138±33 148±44 p=0,36	134±33 129±29 p=0,65	140±33 109±23 p<0,01	

**Примечание.** \* – 95% доверительный интервал для средней.



**Рис. 1.** Кривые Каплана–Мейера дожития до первого пароксизма мерцательной аритмии (ПМА): А – параллельное сравнение препаратов первого выбора; Б – сравнение препаратов, расцененных как оптимальные

носительный риск 0,22; 95% ДИ 0,09÷0,5) и с этацизином (относительный риск 0,09; 95% ДИ 0,04÷0,2). Результаты лечения амиодароном также значительно отличались от результатов на этацизине (относительный риск 0,39; 95% ДИ 0,16÷0,95).

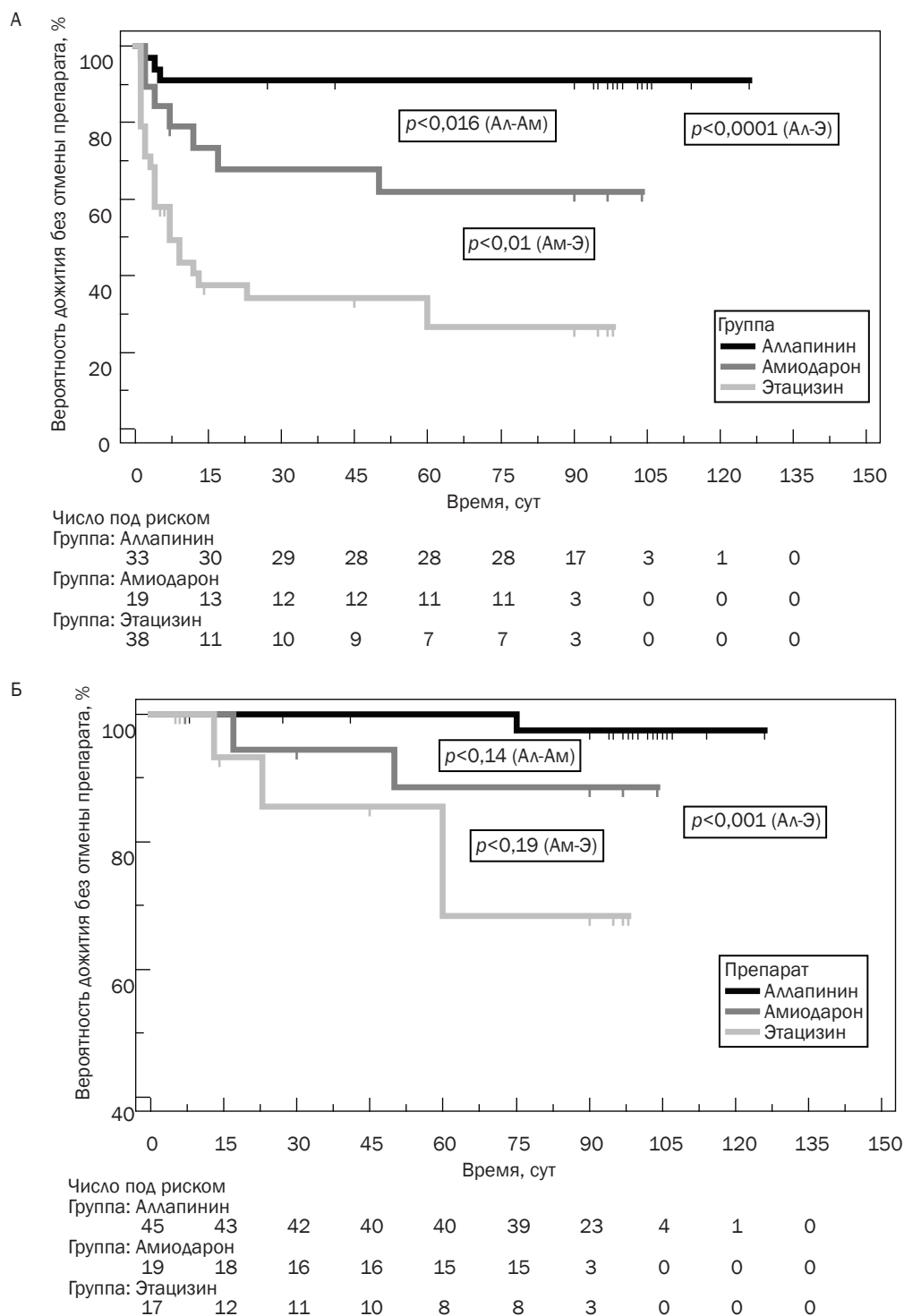
При оценке результатов лечения всей группы больных одним из трех случайно выбранных препаратов (по данным короткого курса лечения для отказавшихся от наблюдения пациентов и по данным 3-месячного наблюдения для остальных пациентов) оказалось, что у 35 из 90

пациентов (39%) не достигается приемлемого терапевтического эффекта или выявляется непереносимость назначенных препаратов.

В рамках III фазы исследования 19 пациентам с безуспешным тестированием этацизина препаратом второго выбора послужил алапинин. У 12 (63%) больных он проявил антиаритмический эффект ( $p<0,02$ ; ЧБНЛ<sup>\*</sup>=1,67), в 7 случаях сопровождавшийся переносимыми внекардиальными побочными действиями, и лечение было продолжено в амбулаторных условиях. У 6 пациентов





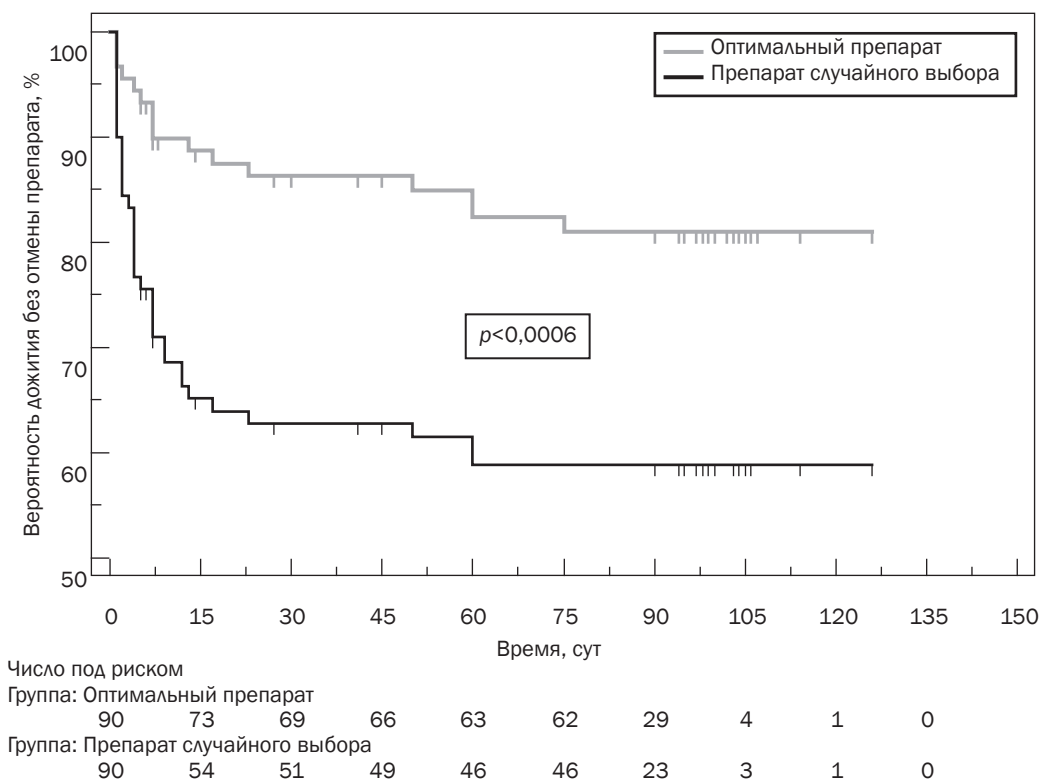


**Рис. 2.** Кривые Каплана–Мейера дожития до первичного конечного исхода исследования: А – параллельное сравнение препаратов первого выбора; Б – сравнение препаратов, расцененных как оптимальные

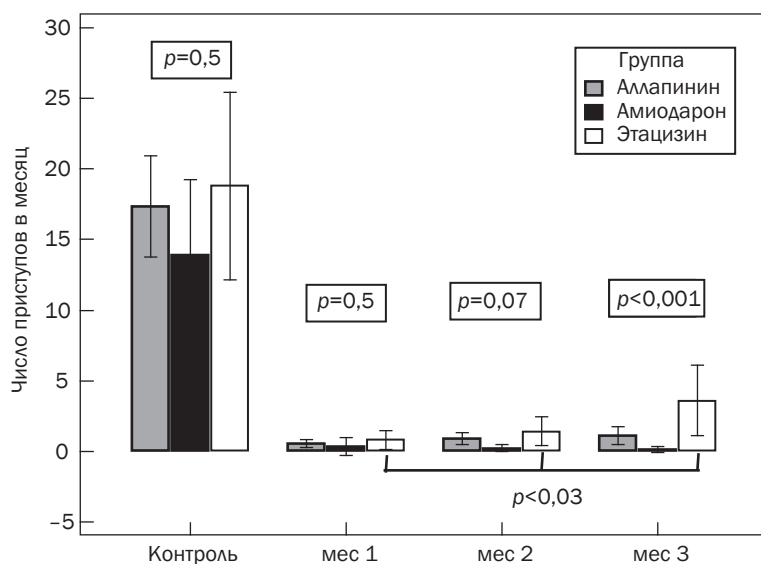
антиаритмического эффекта не получено, причем у 2 это сопровождалось головокружениями и нарушением фиксации взгляда. Еще у 1 пациента проявился проаритмический эффект в виде учащения приступов, их затяжного течения и периодов трепетания предсердий 1:1 с высокой частотой желудочковых сокращений. 3 этим пациентам тестирование амиодарона не проводили в связи с отрицательными анамнестическими данными. У 4 пациентов

амиодарон проявил антиаритмическое действие, и лечение было продолжено в амбулаторных условиях с полным завершением исследования.

Из 2 пациентов с отрицательным результатом применения аллапинина в качестве препарата второго выбора использован этацизин. В 1 случае он, не проявив антиаритмического действия, вызвал выраженные головокружения и развитие синоатриальной блокады. После-



**Рис. 3.** Кривые Каплана-Мейера дожития до первичного конечного исхода исследования при лечении препаратами случайного выбора и оптимальными препаратами



**Рис. 4.** Число приступов мерцательной аритмии в каждый месяц наблюдения

Контрольные значения представлены расчетными данными, полученными экстраполяцией числа приступов в более короткие интервалы времени на интервал в 1 мес.

дующее назначение амиодарона привело к устойчивому антиаритмическому эффекту на протяжении 3 мес. В другом случае назначение этацизина привело к положительному антиаритмическому эффекту и лечение продолжено в амбулаторных условиях.

У 3 больных с неэффективным амиодароном вторым препаратом был аллапинин, причем во всех случаях было

проявлено антиаритмическое действие. Еще у 1 пациента с неэффективным приемом амиодарона последовательное назначение этацизина и аллапинина в обоих случаях проявилось проаритмическим действием препаратов.

Таким образом, из 30 пациентов с отрицательным результатом лечения препаратом первого выбора у 5 оценка действия препаратов второго и третьего выбора



не проводилась, а у 25 она продолжена. У 4 из них все три препарата проявили свою несостоятельность. Напротив, у 21 пациента (15 на аллапинине, 1 на этацизине и 5 на амиодароне) достигнут антиаритмический эффект, и лечение продолжено на амбулаторном этапе.

При этом 4 пациентов выбыли из-под наблюдения (2 непосредственно при переходе на амбулаторный этап и 2 через 1 мес успешного лечения). У 1 пациента на 75-е сутки лечения аллапинином установилась персистирующая форма аритмии. Все остальные пациенты продолжали успешное лечение вплоть до окончания исследования. При суммировании результатов действия препаратов, которые проявили положительный антиаритмический эффект у 81 пациента вне зависимости от того, на какой фазе исследования он был получен, т.е. при оценке результатов оптимального препарата, оказывается, что кривые Каплана–Мейера, отражающие длительность межприступных интервалов, значимо не отличаются для трех препаратов (рис. 1Б). В то же время развитие событий, характеризующих первичные исходы исследования, происходило более ускоренными темпами на этацизине, что не имело статистической значимости при сравнении с амиодароном, но значимо отличалось от результатов на аллапинине (рис. 2Б).

Сравнение результатов лечения, ограниченного случайным выбором одного из 3 препаратов (эффект у 54 из 90 больных, 60%), с результатами лечения оптимального из 3 препаратов (74 из 90, 82%) указывает на значимые преимущества последних. Шансы получить положительные результаты лечения при поиске оптимального препарата по отношению к результатам лечения одним из препаратов случайного выбора составляет 1,37 (95% ДИ 2,9÷10,7;  $p < 0,002$ ), а число больных, которых необходимо пролечить, чтобы достичь одного дополнительного успеха, составляет 4,5. Темпы достижения событий первичного исхода исследования значимо отличаются при двух подходах к лечению (рис. 3). Число приступов на фоне лечения аллапинином незначительно и статистически незначимо возросло от первого к третьему месяцу наблюдения. На фоне лечения амиодароном имела место обратная тенденция, различия вновь статистически незначимы. В то же время на фоне лечения этацизином число приступов с каждым месяцем планомерно нарастало, и различия были статистически значимы. В результате на третьем месяце лечения проявлялись значимые различия числа приступов при сравнении трех групп (рис. 4).

## Обсуждение

Результаты настоящего исследования наглядно демонстрируют несостоятельность подхода к оценке антиаритмической терапии на основе использования только одного лекарственного препарата. Неэффективность или непереносимость одного препарата вовсе не предсказывает аналогичный результат других препаратов. Напротив, даже при выборе из ограниченного числа препаратов, как в нашем исследовании, положительный результат лечения может быть получен по крайней мере у каждого пятого из числа тех, у кого препарат первого

выбора оказался неприемлем. При этом не следует забывать о том, что перед включением в исследование пациенты уже имели отрицательный опыт применения по крайней мере одного препарата класса IA, а многие из них и амиодарона. Совершенно естественно, что этот дополнительный успех достигается в основной массе за счет препарата, который в сравнении с другими обладает большей антиаритмической эффективностью и меньшим числом неблагоприятных действий, ограничивающих его применение. Среди изученных препаратов таким оказывается аллапинин.

Имеется небольшое число публикаций, посвященных его применению при лечении больных с пароксизмальной МА. Но все они [8–10] указывают на его высокую эффективность в предупреждении пароксизмов этой аритмии, часто превосходящую эффективность других препаратов. Указывается также на устойчивость достигаемого эффекта при длительном лечении [9]. Наши результаты лишь подтверждают указанное положение. Препарат проявил высокую эффективность и безопасность, превосходя в этом отношении препараты сравнения при изучении в параллельных группах. Кроме того, он оказывался эффективным у большей части пациентов, ранее проявивших отрицательный результат препаратов сравнения. В итоге он наиболее часто становился средством оптимальной терапии.

Более низкая эффективность амиодарона, проявившаяся при его сравнении с аллапинином в параллельных группах, может найти свое объяснение в том, что действие препарата развивается постепенно и недельного слепого периода, после которого начиналась оценка его эффектов, может быть недостаточно. Действительно динамика числа приступов у пациентов, принимавших амиодарон в качестве оптимального препарата, показывает, хотя результат статистически незначим, что антиаритмическое действие его усиливается с каждым месяцем.

Неожиданно низкой в нашем исследовании оказалась эффективность этацизина: 42% в условиях короткого курса лечения с последующим снижением ее до 32% при 3-месячном наблюдении. В имеющихся публикациях эффективность препарата оценивается не ниже 60% [11–13]. Такое несоответствие может быть объяснено, во-первых, большим числом проаритмических эффектов препарата, определяющих отрицательный результат его применения. В 40% случаев эти эффекты были связаны с развитием трепетания предсердий с высокой частотой желудочковых сокращений. В нашем исследовании лекарственные препараты применялись исключительно в форме монотерапии, а в имеющихся публикациях подчеркивается, что эффективность этацизина повышается при его совместном применении с препаратами, замедляющими предсердно-желудочковое проведение, предупреждая, таким образом, нежелательные проаритмические эффекты. Тем не менее аллапинин у тех же пациентов не проявлял таких реакций, повторив ее только в 1 случае. Вероятно, влияние аллапинина на скорость проведения импульсов по предсердиям, а следовательно, на частоту возбуждения предсердий при их трепетании, менее выражено по сравнению с этацизином,



что при более высокой частоте предсердной импульсации предохраняет от проведения импульсов на желудочки 1:1. Во-вторых, на различия в эффективности изучаемых препаратов могли повлиять особенности контингента обследованных больных. В частности длительность существования у них пароксизмальной МА, ее резистентность к препаратам класса IA, включение в исследование пациентов с возможной дисфункцией синусового узла, а также относительно большая пропорция больных с трепетанием предсердий.

Особенностью обследованной группы больных стало также большое число случаев включения в исследование пациентов с ишемической болезнью сердца, что, очевидно, противоречит современным рекомендациям. Однако данное исследование было проведено еще до публикации результатов исследования CAST с последующим формированием представлений о высоком риске применения антиаритмических препаратов класса IC у таких больных. Следует правда отметить, что в настоящем исследовании не было ни одного случая проаритмических событий, связанных с желудочковыми аритмиями.

Возвращаясь к вопросу об оценке результатов антиаритмической терапии следует заключить, что при использовании того ограниченного арсенала средств, которое представлено в настоящем исследовании, и не прибегая к применению комбинированной антиаритмической терапии, можно достичь терапевтического эффекта более чем у 80% больных. При этом следует отчетливо осознавать, что сам факт возникновения пароксизмов на фоне проводимого лечения не является указанием на отсутствие эффекта. Важно, чтобы необходимое снижение частоты их развития сочеталось с их укорочением и облегчением купирования [6].

## Выводы

1. Оценка эффективности, безопасности и перспектив лекарственной антиаритмической терапии по предупреждению пароксизмов МА должно строиться на основе поиска оптимального препарата с использованием арсенала рекомендованных антиаритмических препаратов.

2. Аллапинин является высокоэффективным средством лечения больных с пароксизмальной МА.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва:

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

E-mail: sokolov@astrocard-meditek.ru

**Бомонина Елена Викторовна** – кандидат медицинских наук, сотрудник отделения клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца

## ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. М., 2012.

2. The AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. P. 1825–1833.

3. Corley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P. et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 1509–1513.

4. Calkins H., Brugada J., Cappato R. et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design // Heart Rhythm. 2012. Vol. 9. P. 632–696.

5. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 64. P. 2246–2280.

6. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for

the Management of Patients with Atrial Fibrillation) // Circulation. 2006. Vol. 114. P. e257–e354.

7. Бомонина Е.В., Соколов С.Ф., Толстов А.Н., Сметнев А.С. Эффективность Аллапинина, Этацизина и Кордарона в предупреждении приступов мерцательной аритмии: открытое рандомизированное параллельное сравнение. Кардиостим-1993 // Тезисы докладов. СПб., 1993. С. 124.

8. Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Фармакодинамика и эффективность аллапинина у больных с нарушениями ритма сердца // Клин. мед. 1988. № 10. С. 52–55.

9. Гасилин В.С., Дорофеева Е.В., Розова Н.К. и др. Опыт длительного применения аллапинина в поликлинической практике // Кардиология. 1990. № 9. С. 30–32.

10. Лещинский Л.А., Тюлькина Е.Е. Фармакологическое лечение фибрилляции предсердий // Мерцательная аритмия: стратегия и тактика лечения на пороге XXI века. СПб.; Ижевск; М., 1998. С. 15–82.

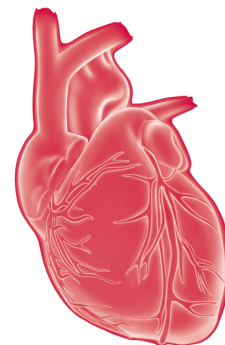
11. Лозинский Л.Г., Замотаев И.П., Керимова Р.Е., Ракова Н.А. Результаты лечения пароксизмальной мерцательной аритмии этацизином // Кардиология. 1989. Т. 29, № 7. С. 37–40.

12. Аднан Абдалла, Мазур Н.А., Яворская Н.В. и др. Эффективность комбинаций антиаритмических препаратов у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии // Тер. арх. 1992. Т. 64, № 4. С. 51–54.

13. Радзевич А.Э., Коняхин А.Ю., Каменева Т.Р. и др. Место этацизина в терапии фибрилляции предсердий // Кардиология. 2005. № 1. С. 206–213.



# Бастионы варфарина, или о его месте в ряду оральных антикоагулянтов



Т.В. Павлова<sup>1,2</sup>,  
Д.В. Дупляков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»  
<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»  
Минздрава России

Антикоагулянты широко используются в современной медицине для профилактики тромботических и тромбоэмболических осложнений. Первым препаратом этой группы для использования *per os* был варфарин. В настоящее время появились лекарственные средства нового поколения, однако в целом ряде случаев варфарин остается препаратом выбора. В первую очередь это касается больных с клапанной фибрилляцией предсердий и тяжелой хронической болезнью почек. Кроме того, у пациентов, длительно принимающих варфарин со стабильным терапевтическим эффектом, его замену следует считать нецелесообразной.

**Ключевые слова:**  
анти тромботическая  
терапия, варфарин,  
клапанная  
фибрилляция  
предсердий

## Bastions of warfarin: its place among oral anticoagulants

T. V. Pavlova<sup>1,2</sup>, D. V. Duplyakov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary  
<sup>2</sup> Samara State Medical University

Anticoagulants are widely used in modern medicine for the prevention of thrombotic and thromboembolic complications. The first drug of this group was warfarin *per os*. Currently there are a lot of drugs of the new generation, but in many cases, warfarin is still the drug of choice. In particular this applies to patients with valvular atrial fibrillation and severe chronic renal disease. In addition for patients who taking warfarin for a long time with stable therapeutic effect, its replacement should be considered as unnecessary.

**Keywords:**  
antithrombotic  
therapy, warfarin,  
valvular atrial  
fibrillation

Препараты, блокирующие процессы тромбообразования, широко используются во всех областях современной медицины. Показаниями к их использованию являются лечение тромбозов и системных тромбоэмболических осложнений (ТЭО), а также их профилактика в ситуациях, сопровождающихся гиперактивацией системы гемостаза. Одними из первых антикоагулянтов, использующихся уже более 60 лет, являются антагонисты витамина К (АВК). Механизм их действия заключается в блокаде витамина К, активная форма которого участвует в заключительных стадиях синтеза факторов свертывания крови II, VII, IX и X, а также естественных антикоагулянтов протеина С (PrC) и протеина S (PrS). АВК блокируют фермент витамин К-редуктазу, восстанавливающую окисленную форму витамина К

в его активную форму. Нарушение активации витамина К сопровождается синтезом неактивных форм витамин К-зависимых факторов свертывания крови, способность которых к коагуляционным реакциям значительно снижена (PIVKA-протеины – Proteins, Induced in Vitamin K Absence). Развивается состояние гипокоагуляции, препятствующее образованию тромбина, формированию фибринового сгустка и, следовательно, развитию и прогрессированию тромбообразования.

Использование препаратов данной группы от практического врача требует понимания некоторых нюансов их механизма действия. Так, скорость снижения активности факторов свертывания крови под влиянием АВК неодинакова. Первым уменьшается активность F VII, T<sub>1/2</sub> которого в плазме составляет 4–6 ч; затем – F IX и F X,

$T_{1/2}$  которых равен 48 ч; последней снижается активность F II – примерно через 3–4 суток от начала приема препарата. В том же порядке происходит восстановление уровней факторов после отмены АВК: быстро нормализуется F VII, позже – F IX и F X, и только через несколько дней – F II. В настоящее время установлено, что для получения выраженного антитромботического эффекта первостепенное значение имеет снижение содержания в плазме именно F II. Поэтому при переводе больного с гепаринов на терапию АВК последние важно назначать за 4–5 дней до отмены гепарина. В противном случае возникает промежуток времени, в течение которого больной остается без антикоагулянтной защиты, что сопровождается усилением процессов тромбообразования.

Также при назначении АВК важно помнить, что уже в первые сутки лечения развивается выраженное снижение активности естественных физиологических антикоагулянтов – PrC и его кофактора PrS, что усиливает гиперкоагуляционное состояние в начале лечения с использованием АВК. Затем наступают стабилизация их активности и даже некоторое восстановление ее уровня, в то время как депрессия факторов свертывания крови сохраняется. Поэтому целесообразно избегать назначения АВК при тромбофилиях, обусловленных дефицитом указанных антикоагулянтов, а также при ДВС-синдроме, когда активность PrC иногда снижается до критического уровня.

Основной представитель АВК – варфарин – был зарегистрирован в России в 2001 г. С тех пор препарат активно используется в различных областях клинической медицины. Показания к его использованию в настоящее время достаточно широки. Они включают лечение и профилактику тромбозов и эмболий кровеносных сосудов в различных клинических ситуациях (острый и рецидивирующий венозный тромбоз, эмболия легочной артерии, преходящие ишемические атаки и инсульты, вторичная профилактика инфаркта миокарда и ТЭО после инфаркта миокарда, профилактика ТЭО у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца, профилактика послеоперационных тромбозов).

Однако успешное применение варфарина базируется на соблюдении определенных требований. Так, адекватная лечебная доза препарата должна подбираться на основании уровня показателей протромбинового времени (ПВ) в интерпретации международного нормализованного отношения (МНО), что требует грамотной организации лабораторного контроля. Практические врачи, применяющие варфарин в своей практике, должны помнить, что невозможность определения МНО является противопоказанием к использованию варфарина, так как именно МНО позволяет диагностировать состояние свертывающей системы крови. Повышение уровня МНО >3,0 опасно развитием геморрагических осложнений, снижение <2,0 свидетельствует об угрозе тромбообразования [1, 2].

Перед назначением варфарина следует тщательно собрать анамнез пациента, так как зачастую геморрагические осложнения развиваются не в связи с относительно высокими дозами АВК, а вследствие недооценки прогно-

стической важности имевшихся до этого эпизодов кровотечений или сопутствующих заболеваний. Предотвратить геморрагические осложнения можно только при правильной оценке факторов риска кровотечений с использованием шкалы HAS-BLED и своевременном лабораторном контроле терапии с использованием уровня МНО [3, 4].

Величина поддерживающей дозы варфарина и стабильность его гипокоагуляционного эффекта зависят от ряда врожденных и приобретенных факторов: особенностей питания и диеты, сопутствующей соматической патологии (в первую очередь заболевания печени и почек), приема других лекарственных средств, возраста пациента, полиморфизмов генов цитохрома P 450 CYP2C9 и витамин К-эпоксидредуктазы (VKORC 1), обуславливающих повышенную или пониженную чувствительность к варфарину, регулярность приема препарата, адекватность лабораторного мониторинга.

Необходимость контроля всех вышеперечисленных факторов зачастую ограничивает использование варфарина в клинической практике. Согласно данным нескольких проспективных исследований, проведенных среди пациентов с ФП в США и в странах Европы, частота назначения варфарина практическими врачами составляет 55–67% от необходимой [5–7], при этом целевых значений МНО достигают лишь 44% пациентов [8–10]. Согласно нашим данным, на амбулаторном этапе в данной клинической ситуации принимают варфарин только 28,7% пациентов, из них только у 43,5% значения МНО находятся внутри терапевтического диапазона.

В настоящее время у врачей появилась реальная альтернатива варфарину – новые пероральные антикоагулянты (НОАК): дабигатран этаксилат, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан (зарегистрирован в США в 2015 г.). Показаниями к их применению являются профилактика системных ТЭО у пациентов с неклапанной ФП (дабигатран этаксилат, ривароксабан, апиксабан), а также лечение тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика их рецидива (дабигатран этаксилат, ривароксабан). Только для ривароксабана зарегистрировано такое показание к использованию, как профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров. Эдоксабан в настоящее время в России не зарегистрирован.

НОАК по механизму действия принципиально отличаются от варфарина: каждый из них избирательно ингибирует только один фактор свертывания крови: дабигатран – F IIa (тромбин), ривароксабан, апиксабан, эдоксабан – F Xa. При этом НОАК являются *прямыми* ингибиторами F IIa и F Xa, т.е. в отличие от гепаринов и фондапаринукса для проявления антикоагулянтного действия им не требуется образовывать комплекс с антитромбином. Небольшие размеры молекул прямых ингибиторов Xa и IIa факторов позволяют инактивировать не только циркулирующие в крови F IIa и F Xa, но и молекулы этих факторов, находящиеся на поверхности тромба, и тем самым ограничивать рост последнего. Кроме того, дабига-

тран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан в отличие от гепаринов не связываются с 4-м тромбоцитарным фактором, не являются антигенами и не вызывают иммунную тромбоцитопению.

Согласно результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ), проведенных среди пациентов с неклапанной ФП [11–13], НОАК показали, как минимум, сопоставимую с варфарином эффективность в профилактике кардиоэмболического инсульта и системных эмболий. При этом дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки достоверно превышал эффективность варфарина. Согласно опубликованным данным, НОАК показали преимущества перед варфарином по безопасности их использования – достоверно меньшую частоту внутричерепных и жизнеугрожающих кровотечений. В популяции пациентов с венозными тромбозами и ТЭО в целом НОАК по эффективности и безопасности соответствуют варфарину, при этом они более просты в применении, что повышает качество жизни пациентов.

Принимая решение о назначении НОАК у пациентов с ФП, практические врачи должны четко понимать различие между понятиями клапанная и неклапанная ФП. Например, опрос, проведенный среди 500 итальянских врачей, показал, что только 57,1% кардиологов и 67,9% терапевтов считают, что определение этих терминов в современной медицинской литературе достаточно ясное и четкое [14]. Однако, согласно действующим клиническим рекомендациям, понятие «клапанная» относится к фибрилляции предсердий, развившейся у пациентов с имплантированными клапанами сердца (ИКС) или страдающих митральным стенозом [3, 15].

Выделение таких больных в особую группу обусловлено наличием у них доказанных различий в механизмах тромбообразования в полостях сердца в сравнении с другими формами ФП. Митральный стеноз, даже протекающий на фоне синусового ритма, ассоциируется с повышенным риском тромбоэмболических событий. При этом опасность тромбообразования значительно увеличивается при присоединении ФП [16]. Так, до начала использования антикоагулянтов лечения таких больных, 25% больных с митральным стенозом погибали от системных ТЭО [17, 18]. Согласно данным К.Н. Olesen [19], при присоединении ФП  $\frac{1}{3}$  случаев ТЭО у больных с митральным стенозом развивается уже в течение первого месяца от момента ее начала, а еще  $\frac{2}{3}$  – в течение первого года. При этом другие формы поражения митрального клапана (миксоматозная дегенерация митрального клапана, болезнь Барлоу), проявляющиеся митральной недостаточностью, не сопровождаются повышенным риском тромбообразования, который в таких ситуациях сопоставим с частотой ТЭО на фоне изолированной ФП [20, 21].

Пациенты с ИКС требуют длительного (пожизненного) использования антикоагулянтов даже на фоне синусового ритма [22]. Наличие инородной поверхности способствует активации тромбоцитов и факторов свертывания крови с последующим образованием сети фибрина и формированием тромботических масс на поверхности искусственного клапана [23]. При отсутствии антикоагулянтной те-

рапии в среднем частота ТЭО составляет 4% в год. Риск ТЭО у пациентов с ИКС в митральной позиции примерно в 2 раза выше, чем у больных с ИКС в аортальной позиции [24]. На фоне терапии АВК частота системных ТЭО, в первую очередь инсультов, снижается до 0,7–1,0% и до 2,2% при использовании аспирина [24, 25].

Учитывая различные механизмы тромбообразования, наличие митрального стеноза или ИКС было критерием исключения при проведении РКИ с новыми оральными антикоагулянтами. Тем не менее после получения обнадеживающих результатов по профилактике ТЭО у пациентов с неклапанной ФП в исследовании RE-LY, было инициировано РКИ RE-ALIGN, в которое было включено 252 пациента, перенесших имплантацию ИКС в митральной или аортальной позиции.

**Цель** данного исследования – сопоставить эффективность и безопасности антикоагулянтной профилактики дабигатрана этаксилатом и варфарином. 168 пациентов были рандомизированы к приему дабигатрана, 84 – варфарина. По основным исходным характеристикам группы были сравнимы между собой. Выбор дозы дабигатрана этаксилата (150, 220 или 300 мг/сут) базировался с учетом почечной функции [15]. Исходная доза дабигатрана составила 150 мг у 15% пациентов, 220 мг – у 54%, 300 мг – у 31%. У 24% пациентов доза была впоследствии увеличена, у 8% препарат был отменен в связи с недостижением требуемой концентрации на максимальной дозе. Исследование RE-ALIGN было прекращено досрочно, так как частота тромбоэмболических и геморрагических осложнений была достоверно выше в группе приема дабигатрана этаксилата. Так, ишемические эпизоды были отмечены у 5% пациентов, принимавших НОАК, и ни у одного пациента в группе варфарина; большие кровотечения были зарегистрированы у 4% и 2% больных соответственно [15]. Скорее всего, причина таких результатов заключается в различном механизме действия варфарина и дабигатрана этаксилата: АВК ингибирует несколько факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), оказывая блокирующее влияние и на внешний, и на внутренний, и на общий путь свертывания крови, в то время как дабигатрана этаксилат ингибирует только тромбин, что не приводит к комплексному воздействию на систему гемостаза [26–28].

Таким образом, в настоящее время пациенты с ИКС и митральным стенозом как на фоне ФП, так и на фоне синусового ритма с целью антикоагулянтной профилактики должны использовать только варфарин.

Неклапанная ФП также достаточно часто требует назначения именно варфарина. Если говорить об особых категориях пациентов, при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина – <15 мл/мин) его приоритет неоспорим.

Нельзя считать целесообразной замену варфарина на другой антитромботический препарат, если его гипокоагуляционный эффект стабилен, а доза не изменяется в течение многих месяцев и даже лет. Подтверждает это исследование SPORTIF, включавшее 3566 пациентов, которое показало, что у пациентов, МНО которых нахо-



дится в границах терапевтического диапазона, отмечен не только достоверно более низкий риск развития тромбозов и геморрагий, но и снижение частоты смертельных исходов [29]. В другом исследовании D.M. Witt и соавт. [30] оценивали безопасность длительного использования варфарина у 2504 пациентов. Больные были разделены на 2 группы. МНО у представителей 1-й группы в течение не менее 6 мес соответствовало целевым значениям, при этом доза препарата не изменялась; больным 2-й группы для поддержания МНО требовалось измене-

ние дозы варфарина один или более раз. Авторы установили, что в стабильной группе частота геморрагических осложнений была в 3 раза меньше.

Таким образом, несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику инновационных антикоагулянтных препаратов, в определенных ситуациях использование варфарина более предпочтительно. Более того, в современной экономической ситуации антикоагулянтная терапия с применением варфарина является наиболее доступной стратегией лечения и профилактики ТЭО.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Павлова Татьяна Валентиновна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: ptvsam63@mail.ru

**Дупляков Дмитрий Викторович** – доктор медицинских наук, заместитель главного врача Самарского областного клинического кардиологического диспансера, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: duplyakov@yahoo.com

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hylek E.M., Singer D.E. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin // *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 120. P. 897–902.
2. Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A., Singer D.E. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. P. 540–546.
3. Management of atrial fibrillation. ESC Practice Guidelines, 2012.
4. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации Российского кардиологического общества. М., 2012.
5. Go A.S., Hylek E.M., Chang Y. et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? // *JAMA.* 2003. Vol. 290. P. 2685–2692.
6. Nieuwlaar R., Capucci A., Camm A.J. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26. P. 2422–2434.
7. Birman-Deych E., Radford M.J., Nilasena D.S., Gage B.F. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation // *Stroke.* 2006. Vol. 37. P. 1070–1074.
8. Kalra L., Yu G., Perez I. et al. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness // *BMJ.* 2000. Vol. 220. P. 1236–1239.
9. Samsa G.P., Matchar D.B., Goldstein L.B. et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. P. 967–973.
10. Matchar D.B., Samsa G.P., Cohen S.J. et al. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial // *Am. J. Med.* 2002. Vol. 113. P. 42–51.
11. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 1139–1151.
12. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. P. 883–891.
13. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. P. 981–992.
14. Molteni M., Polo Friz H., Primitz L., Marano G. et al. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey // *Europace.* 2014. doi:10.1093/europace/euu178.
15. Ageno W., Gallus A.S., Wittkowsky A., Crowther M. et al. Oral anti-coagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9<sup>th</sup> ed.: College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* 2012. Vol. 141 (2 Suppl). P. e44S–e88S.
16. Halperin J.L., Hart R.G. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas // *Stroke.* 1988. Vol. 19. P. 937–941.
17. Wood P. An appreciation of mitral stenosis: II. Investigations and results // *Br. Med. J.* 1954. Vol. 1. P. 1113–1124.
18. Rowe J.C., Bland E.F., Sprague H.B., White P.D. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives // *Ann. Intern. Med.* 1960. Vol. 52. P. 741–749.
19. Olesen K.H. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment // *Br. Heart J.* 1962. Vol. 24. P. 349–357.
20. Nakagami H., Yamamoto K., Ikeda U., Mitsuhashi T. et al. Mitral regurgitation reduces the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation // *Am. Heart J.* 1998. Vol. 136. P. 528–532.
21. Gilon D., Buonanno F.S., Joffe M.M., Leavitt M. et al. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 8–13.
22. Salem D.N., O'Gara P.T., Madias C., Pauker S.G. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8<sup>th</sup> ed. // *Chest.* 2008. Vol. 133. P. 593S–629S.
23. Breithardt G., Baumgartner H., Berkowitz S.D., Hellkamp A.S. et al.; for the ROCKETAF Steering Committee & Investigators. Clinical char-







## АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

acteristics and outcomes with rivaroxaban vs warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial // *Eur. Heart J.* 2014. Dec. 14. Vol. 35, N 47. P. 3377–3385.

24. Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses // *Circulation.* 1994. Vol. 89. P. 635–641.

25. Kontozis L., Skudicky D., Hopley M.J., Sareli P. Long-term follow-up of St. Jude Medical prosthesis in a young rheumatic population using low-level warfarin anticoagulation: an analysis of the temporal distribution of causes of death // *Am. J. Cardiol.* 1998. Vol. 81. P. 736–739.

26. Olesen K.H. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment // *Br. Heart J.* 1962. Vol. 24. P. 349–357.

27. De Caterina R., Husted S., Wallentin L., Andreotti F. et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 59. P. 1413–1425.

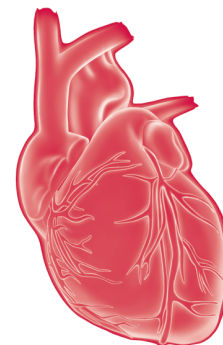
28. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M., Granger C.B. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. P. 1206–1214.

29. White H.D., Gruber M., Feyzi J. et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. P. 239–245.

30. Witt D.M., Delate T., Clark N.P. et al. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy // *Blood.* 2007. Vol. 114. P. 952–956.



# Оценка фармакологических параметров препарата мацитентан – нового антагониста рецепторов эндотелина для лечения легочной артериальной гипертензии



А.В. Евтушенко

ФГБУ «НИИ кардиологии», Томск

Приводятся основные результаты исследования SERAPHIN, в котором изучался эффект нового антагониста рецепторов эндотелина мацитентана у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Полученные данные подтверждают высокую эффективность мацитентана при его хорошей переносимости для лечения пациентов с ЛАГ.

**Ключевые слова:**  
легочная гипертензия, мацитентан

**Evaluation of new endothelin receptor antagonist macitentan pharmacological properties for the treatment of pulmonary arterial hypertension**

A.V. Evtushenko

Research Institute for Cardiology, Tomsk

Article presents the main results of SERAPHIN study [effect of new endothelin receptor antagonist macitentan on patients with pulmonary arterial hypertension (PAH)]. The obtained findings confirm high efficiency of macitentan and good tolerance to the drug for patients with PAH.

**Keywords:**  
pulmonary hypertension, macitentan

**Л**егочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – хроническое заболевание, характеризующееся прогрессирующим повышением давления в легочной артерии, приводящим к развитию правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти пациентов. Развитие ЛАГ обусловлено гемодинамическим и патофизиологическим воздействием на кровоснабжение в легких. ЛАГ может быть идиопатической, наследственной или ассоциированной с другими, влияющими на ее развитие, факторами (возраст, системные заболевания соединительной ткани, врожденные пороки сердца, портальная гипертензия, ВИЧ-инфекция и прием лекарственных средств).

Говоря о патогенезе заболевания, нужно отметить, что основные изменения кровотока при ЛАГ происходят за счет развития дисфункции эндотелия. На фоне пролиферации гладкомышечных клеток и клеток эндотелия возникают вазоконстрикция, ремоделирование и нарушение эластичности стенки легочных сосудов, а также тромбоз.

Целенаправленная терапия ЛАГ сводится к трем основным патофизиологическим мишеням развития заболевания: эндотелину, внутриклеточному оксиду азота и простаглицлину.

Многие препараты для лечения ЛАГ либо недостаточно эффективны, либо имеют неблагоприятный профиль переносимости, либо данные по их применению достаточно

краткосрочны. Пероральные формы антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ), такие как бозентан и амбризентан, а также ингибиторы 5-фосфодиэстеразы тадалафил или силденафил и стимулятор гуанилатциклазы риоцигуат рекомендованы как первая линия терапии для лечения пациентов с ЛАГ средней и среднетяжелой степени тяжести.

В последнее время международные рекомендации по диагностике и лечению ЛАГ были пересмотрены и нацелены на достижение следующих задач, повышающих качество жизни пациентов: улучшение симптомов заболевания, хорошая переносимость терапии, долгосрочность эффекта и, как следствие, снижение прогрессирования патологии и рост выживаемости.

## Роль эндотелиновой системы в развитии легочной артериальной гипертензии

Важнейшую роль в патогенезе ЛАГ играет медиатор эндотелин-1 (ЕТ-1), приводящий к нарушению функции эндотелия и изменению сосудистого кровотока. Являясь мощным и длительно действующим вазоконстриктором, ЕТ-1 реализует свой эффект за счет связывания с двумя типами рецепторов типа А (ЭТА) и типа В (ЭТВ). Причем первый в основном расположен в гладкомышечных клет-

ках сосудов и кардиомиоцитах, вызывая вазоконстрикцию, а второй локализуется в эндотелиальных клетках сосудов, вызывает вазодилатацию путем высвобождения оксида азота и регулирует продукцию и поглощение ET-1. При нормальных условиях функционирования существует баланс между продукцией и высвобождением ET-1, однако при развитии патологического состояния в сосудистом русле, таком как ЛАГ, наблюдается увеличение циркуляции ET-1. Кроме того, отмечается корреляция между серьезностью заболевания и количеством ET-1 в крови.

При развитии хронического заболевания ЭТВ-рецепторы снижают регуляцию в эндотелиальных клетках и повышают ее в гладкомышечных клетках и фибробластах. В свою очередь специфическая блокада ЭТА-рецепторов активирует ренин-ангиотензиновую систему, приводя к отекам. Все это указывает на вовлеченность в развитие хронической ЛАГ обоих ЭТА- и ЭТВ-рецепторов.

АРЭ – это класс пероральных активных веществ, которые изменяют активность ET-1 в легочном кровотоке. Одобрены к применению препараты могут быть подразделены на двойные АРЭ и селективные антагонисты ЭТА. Однако, говоря о профиле безопасности, следует отметить выявление гепатотоксичности у пациентов, принимающих АРЭ. Так, бозентан как двойной АРЭ, выступивший пионером среди пероральных форм в лечении ЛАГ, показал дозозависимый рост печеночных энзимов у 10% пациентов. Однако при регулярном контроле функционального состояния печени серьезных нарушений практически не наблюдалось. Приводимые доказательства о гепатотоксическом действии ситаксентана наложили запрет на его применение. Селективный ЭТА амбризентан не вызывал жинееугрожающего воздействия на печень, но наиболее часто приводил к развитию периферического отека.

Описана роль ET-1 на разных стадиях развития плода, и лечение АРЭ может оказывать тератогенный эффект. Это ограничивает использование АРЭ у женщин детородного возраста. Отмечено также влияние АРЭ на уровень гемоглобина и сперматогенез.

## Мацитентан

Мацитентан (АСТ-064992 [N-[5-(4-бромфенил)-6-(2-(5-бромопиримидин-2илокси)этокси)-пиримидин-4-ил]-N'-пропиламиносульфонамид] – новый пероральный двойной АРЭ, созданный с целью улучшения эффективности и повышения безопасности терапии за счет тканевой специфичности препарата. В отличие от бозентана и ситаксентана в нем нет сульфонамидной структуры, и он принадлежит к классу сульфамидов.

Фармакокинетика мацитентана характеризуется его медленной адсорбцией и медленным формированием активного метаболита АСТ-132577 с  $T_{1/2}$  от 16 до 48 ч соответственно, тем самым оправдывая ежедневный режим дозирования с однократным приемом. Режим дозирования мацитентана и его активного метаболита не зависит от приема пищи, половой принадлежности, возраста и этнической принадлежности.

Метаболизм мацитентана происходит при участии цитохрома Р450 (СYP) и его изоферментов СYP3А4 и СYP2С8, СYP2С9 и СYP2С19. Следует отметить, что в одобренной дозе 10 мг мацитентан имеет низкий потенциал межлекарственных взаимодействий, на его фармакокинетику не влияют варфарин и циклоспорин. Однако сопутствующего лечения индукторами и ингибиторами СYP3А4 следует избегать, так как они значительно изменяют фармакокинетику мацитентана.

Исследование SERAPHIN – это продленное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мацитентана для лечения пациентов с ЛАГ с оценкой по таким конечным точкам, как заболеваемость и смертность. Проведена оценка двух вариантов дозирования препарата, где мацитентан уменьшал риск развития заболеваемости и смертности в сравнении с плацебо соответственно в дозе 10 мг на 45% ( $p < 0,001$ ) и 3 мг на 30% ( $p = 0,01$ ).

Мацитентан показал хорошую переносимость при обоих режимах дозирования, число протоколов о побочных явлениях и количество пациентов, прекративших лечение, было сопоставимо в обеих группах, а частота роста печеночных энзимов – с плацебо. Отмечен улучшенный профиль безопасности мацитентана в отношении функции печени, что подтверждено отсутствием оказываемого эффекта на концентрации печеночных энзимов. Но поскольку класс АРЭ связан с гепатотоксичностью, мацитентан не должен использоваться у пациентов с серьезными печеночными нарушениями.

Все АРЭ обладают тератогенным эффектом, и мацитентан не должен назначаться женщинам, планирующим беременность. Мацитентан не влиял на фертильность *in vitro*, но, как и другие АРЭ, воздействовал на сперматогенез.

Оценивая фармакодинамику препарата, следует отметить, что у пациентов с ЛАГ мацитентан показал дозозависимое снижение артериального кровяного давления без влияния на сердечный ритм. Мацитентан улучшал гемодинамические параметры, снижая сосудистое легочное сопротивление, увеличивая сердечный индекс и улучшая показатели теста с 6-минутной ходьбой. Все это приводило к положительной динамике в изменении функционального класса хронической сердечной недостаточности по NYHA.

В настоящее время мацитентан с режимом дозирования раз в день одобрен для лечения пациентов с ЛАГ следующими организациями: FDA (США), ЕМА, а также зарегистрирован в Канаде и Швейцарии в конце 2013 – начале 2014 г.

## Заключение

Таким образом, физико-химические свойства мацитентана оптимальны и позволяют препарату проникать через липофильные клеточные мембраны, повышая пенетрацию препарата в ткани. Повышенная пенетрация в ткани за счет липофильных свойств в свою очередь способствует удлинению периода полужизни и делает мацитентан более мощным антагонистом, блокирующим ET-1, способным добиваться превосходного фармакологического эффекта по сравнению с другими АРЭ.



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

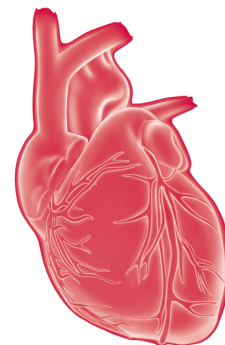
**Евтушенко Алексей Валерьевич** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НИИ кардиологии», Томск  
E-mail: evtushenko. av64@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sidharta P.N. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of macitentan, a novel endothelin receptor antagonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2014. Vol. 11, N 3. P. 1–13.
2. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 34. P. 1219–1263.
3. Farber H.W., Loscalzo J. Mechanism of disease: pulmonary hypertension // *Discov. Med.* 2005. Vol. 5. P. 80–87.
4. Galie N., Corris P.A., Frost A. et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62. P. D60–D72.
5. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry // *Ann. Intern. Med.* 1991. Vol. 115. P. 343–349.



# Хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия: новые возможности ведения пациента



Н.А. Черепанова<sup>1</sup>,  
Д.В. Дупляков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – особая форма легочной гипертензии как в отношении этиологии, так и в плане лечения. В обзоре представлены современные подходы к ведению пациентов с ХТЭЛГ. На сегодняшний день риоцигуат можно рассматривать в качестве метода медикаментозного лечения ХТЭЛГ как у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ, так и у пациентов с персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения.

## Ключевые слова:

хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, диагностика, риоцигуат

## Chronic post thromboembolic pulmonary hypertension: new opportunities for patient management

N. A. Cherepanova<sup>1</sup>,  
D. V. Duplyakov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary

<sup>2</sup> Samara State Medical University

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a special form of pulmonary hypertension, both in terms of etiology, and in terms of treatment. This review presents modern approaches to the management of patients with CTEPH. Today riociguat can be regarded as a method of medical treatment of CTEPH as in inoperable patients with CTEPH, and in patients with persistent or recurrent CTEPH (after surgery).

## Keywords:

chronic thromboembolic pulmonary hypertension, diagnosis, riociguat

**Х**роническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – отдельная форма легочной гипертензии (ЛГ), характеризующаяся механической обструкцией легочных артерий организованными тромбами, которая приводит к повышению сосудистого сопротивления, прогрессированию ЛГ и правожелудочковой недостаточности [1–3]. Без своевременного лечения ХТЭЛГ ассоциирована со значительным риском летального исхода и плохим прогнозом – при достижении среднего давления в легочной артерии >50 мм рт.ст. риск смерти в течение 3-х лет приближается к 90% [4].

ХТЭЛГ является одной из наиболее распространенных форм ЛГ. Тем не менее почти невозможно определить ее общую распространенность, поскольку не все пациенты имеют в анамнезе острую легочную эмболию. Наиболее часто ХТЭЛГ развивается после острой тромбоэмболии

легочной артерии (ТЭЛА) с предполагаемой распространенностью до 3,8% в течение 2 лет после возникновения острого эпизода [4–6]. С повышенным риском развития ХТЭЛГ связаны спленэктомия, наличие предсердно-желудочкового шунта для лечения гидроцефалии, миелопролиферативные расстройства и хронические воспалительные заболевания кишечника [1, 7].

Верификация диагноза ХТЭЛГ основана на выявлении предкапиллярной ЛГ (среднее артериальное давление в легочной артерии  $\geq 25$  мм рт.ст., давление заклинивания в легочной артерии  $\leq 15$  мм рт.ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) >2 единиц по Вуду) у больных с множественными хроническими/организованными окклюзирующими тромбами/эмболами в эластичных легочных артериях (основной, долевого, сегментарной, субсегментарной) [1].



## Патогенез

Наиболее важную роль в патогенезе ХТЭЛГ играют нерастворившиеся после острого эпизода тромбоза, которые впоследствии подвергаются фиброзу, что приводит к механической обструкции легочных артерий. Однако в отличие от острой ТЭЛА не существует линейной корреляции между нарушением гемодинамики и степенью обструкции легочных сосудов [11]. Можно утверждать, что в основе ХТЭЛГ может лежать не столько склонность к венозным тромбозам и тромбэмболии, сколько неспособность организма правильно реагировать на присутствие тромбоза в легочных артериях [12]. В результате реакции легких на эмбол и выделение ими и агрегатами клеток биологически активных веществ происходит повреждение эндотелия сосудов с последующей гиперпродукцией вазоконстрикторных и прокоагулянтных веществ. Кроме того, такие факторы, как аномальный фибриноген, иммунологические, воспалительные или инфекционные механизмы, могут выступать триггерами патологического ремоделирования крупных и мелких легочных сосудов. В дальнейшем прогрессирование изменений сосудистой стенки и ЛГ могут способствовать тромбообразованию *in situ* [12].

Еще в 1973 г. Мозер и Браунвальд обнаружили, что в дистальных легочных артериях развивается микроваскулопатия, аналогичная изменениям при идиопатической легочной гипертензии: гипертрофия меди, пролиферация интимы, тромботические и плексиформные изменения мелких артерий и артериол [10].

Таким образом, патогенез ХТЭЛГ обусловлен, с одной стороны, механической обструкцией крупных сосудов до уровня субсегментарных ветвей, с другой – это изменения мелких сосудов и микрососудистого русла. Поражение крупных артерий доминирует при классической форме заболевания. Преобладание второго компонента характерно для дистальной формы заболевания, которая считается неоперабельной. У одного и то же больного могут присутствовать оба компонента, особенно при длительном анамнезе заболевания [11, 12].

Сочетание механической обструкции крупных сосудов, микрососудистой васкулопатии и вазоконстрикции приводит к повышению давления в легочной артерии. Последующее нарастание ЛСС ведет сначала к перегрузке правого желудочка, а затем к правожелудочковой недостаточности и смерти.

## Клиническая картина

Жалобы больных ХТЭЛГ неспецифичны. Пациентов обычно беспокоят одышка, утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке. Позже присоединяются боли в грудной клетке, синкопальные состояния, кровохарканье, головокружение, отеки нижних конечностей. О развитии этого заболевания можно судить не ранее чем через 3 мес после острого эпизода ТЭЛА, так как тромбозы в течение нескольких недель подвергаются активному лизису, в большинстве случаев не оставляя существенных изменений [11]. У многих

пациентов в анамнезе отсутствует указание на перенесенную ТЭЛА или венозный тромбоз, что затрудняет постановку диагноза [10].

При объективном осмотре можно выявить акцент второго тона в зоне легочной артерии и усиленный правожелудочковый толчок. При нарастании правожелудочковой недостаточности присоединяются набухание яремных вен, фиксированное расщепление 2-го тона в зоне легочной артерии, систолический шум трикуспидальной регургитации, гепатомегалия, асцит и периферические отеки. Полезным компонентом оценки клинической и гемодинамической тяжести заболевания может быть тест 6-минутной ходьбы [10].

## Диагностика

Любой пациент с необъяснимой одышкой должен обследоваться на наличие ХТЭЛГ, особенно если в анамнезе у него был эпизод венозного тромбоза. Пациентам после острого эпизода ТЭЛА с правожелудочковой дисфункцией или ЛГ на протяжении любого времени госпитализации должна выполняться эхокардиография (ЭхоКГ) через 3–6 мес, чтобы определить разрешилась ли ЛГ или нет [1, 13].

Учитывая неспецифический характер симптомов у пациентов ХТЭЛГ, первоначально исключаются наиболее часто встречающиеся заболевания, такие как ХОБЛ, бронхиальная астма. Таким образом, пациентам выполняют рентгенографию грудной клетки, исследование функций внешнего дыхания, анализ биомаркеров, ЭхоКГ и/или ЭКГ. По результатам данных методов обследования можно предполагать наличие ЛГ, но они не специфичны для ХТЭЛГ [4].

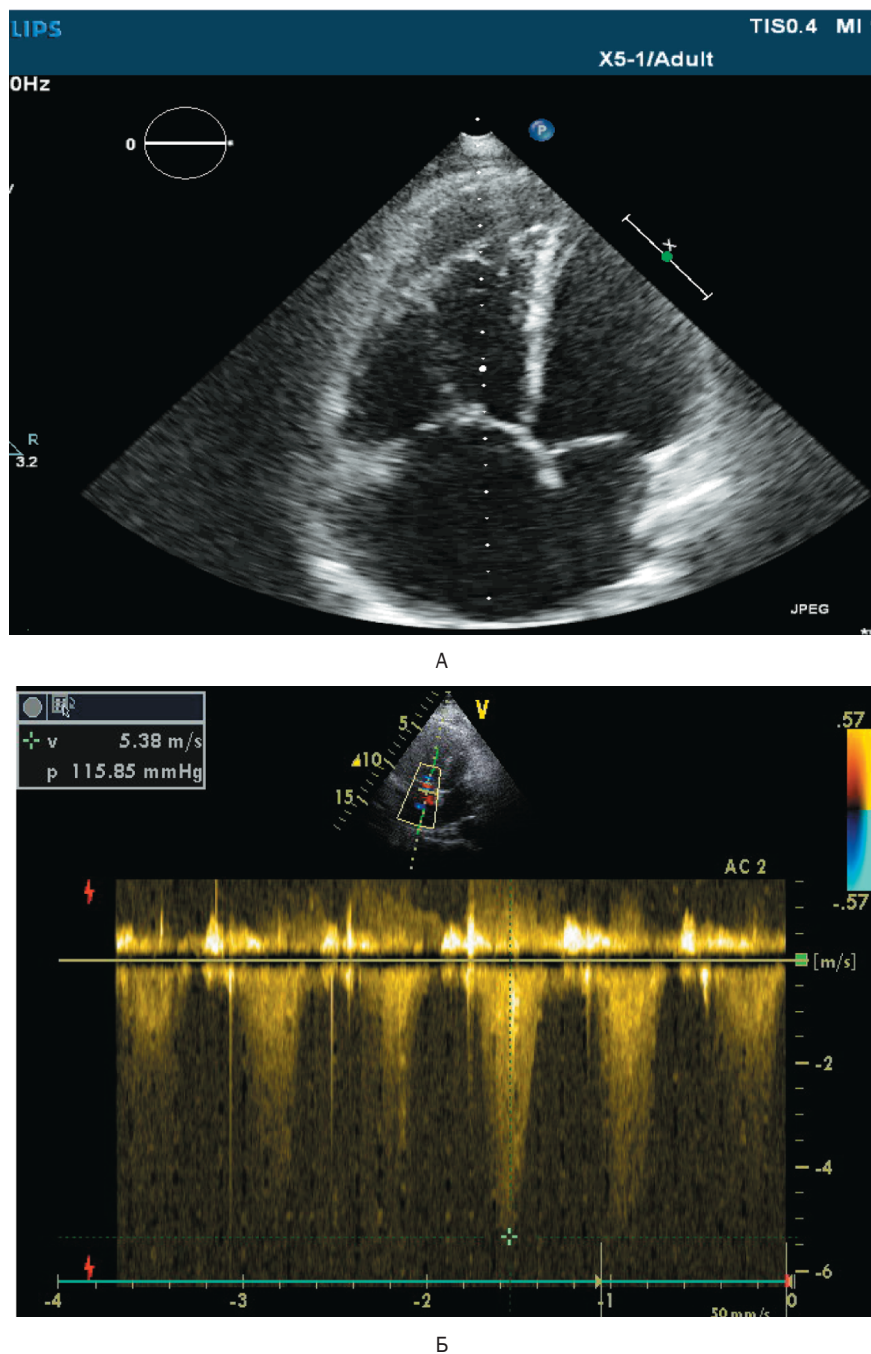
На ранних стадиях ХТЭЛГ рентгенография органов грудной клетки может быть нормальной. Но по мере прогрессирования заболевания появляются характерные для ЛГ симптомы: дилатация ствола, правой и левой легочных артерий, кардиомегалия [14]. Оценка функции внешнего дыхания используется для исключения паренхиматозных заболеваний и обструкции дыхательных путей. При ХТЭЛГ у некоторых пациентов выявляются снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода и легкие рестриктивные нарушения вследствие фиброза паренхимы [15].

Клинический и биохимический анализы крови обычно не выявляют изменений. В качестве маркера ПЖ дисфункции при ХТЭЛГ используется определение уровня BNP или NT-pro-BNP [1, 19].

На ЭКГ можно обнаружить признаки гипертрофии правого желудочка (ПЖ), отклонение электрической оси вправо, блокаду правой ножки пучка Гиса, отрицательные зубцы T в отведениях  $V_1 - V_4$  как проявления ЛГ с чувствительностью 55% и специфичностью 70% [1, 20].

Трансторакальная доплерэхокардиография – простой неинвазивный метод оценки систолического давления в легочной артерии, а также структуры и функции сердца. Типичные находки – дилатированный ПЖ (рис. 1а), повышенное соотношение ПЖ/ЛЖ, возникающее из-за смещения межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка (ЛЖ), увеличение диаметра





**Рис. 1.** А – дилатированный правый желудочек; Б – повышение систолического давления в легочной артерии, измеренного по скорости трикуспидальной регургитации

легочной артерии, снижение скорости потока крови в выносящем тракте ПЖ, скорость регургитации на трехстворчатом клапане  $>2,8$  м/с, повышение давления в легочной артерии (рис. 16) [16].

В качестве скрининга у пациентов с необъяснимой ЛГ для исключения ХТЭЛГ рекомендуется проводить вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких (рис. 2) [13]. Характерным признаком является вентиляционно-перфузионное несоответствие: дефекты перфузии в одном или в нескольких сегментах при нормальной вентиляции. Важно подчеркнуть, что сканирование не позволяет дифференцировать острую ТЭЛА и ХТЭЛГ. Данный метод более чувствителен, чем компьютерная томография, и обладает

высокой отрицательной прогностической ценностью. Нормальные результаты вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии исключают ХЛЭЛГ [17].

МСКТ-ангиография легочной артерии используется в дифференциальной диагностике ХТЭЛГ и как часть рутинного обследования для оценки операбельности в дополнение к вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии и ангиопульмонографии. Также она показана, когда данные вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии неопределенные или обнаружены дефекты перфузии [4, 17].

Характерные признаки ХТЭЛГ на мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ): мозаичность перфузии, легочной паренхимы, организованные эксцентрич-

ные тромбы в легочных артериях, большие бронхиальные артериальные коллатерали, вариации размеров долевых и сегментарных артерий, полная или частичная обструкция легочных артерий, дилатация центральных легочных артерий, увеличение ПЖ, дефекты наполнения, неравномерная толщина сосудистой стенки и внутрисосудистые сети или полосы [21].

Даже в эпоху современных многорядных сканеров пока еще очень мало оснований предполагать, что нормальная МСКТ-ангиография легочных артерий исключает операбельную ХТЭЛГ [1].

В то же время МСКТ позволяет дифференцировать такие редкие состояния, которые могут имитировать ХТЭЛГ, как фиброзный медиастенит, саркому легочных артерий, эмболию опухолью легочной артерии, гидатидные эмболы, артериит легочных артерий (артрит Бехчета или артериит Такаясу) [18].

Если по данным неинвазивных методов обследования выявлена ХТЭЛГ, пациента направляют в специализированный центр для проведения ангиопульмонографии в сочетании с катетеризацией правых отделов сердца, что позволяет оценить гемодинамические параметры операбельности пациента и прогнозировать возможные периперационные осложнения [22].

Типичные ангиографические дефекты, присутствующие у пациентов с ХТЭЛГ, являются отражением организации и реканализации после острого тромбоза легочной ангиограммы при хронической ТЭЛА являются необычные дефекты заполнения, сосудистые сети или полосы полностью тромбированных сосудов, неровности сосудистого контура, резкое сужение легочных артерий с аневризматическим расширением дистальнее места окклюзии, что может напоминать врожденную патологию. Эти дефекты очень отличаются от тех, что наблюдаются при острой ТЭЛА, где четко определяются внутрипросветные дефекты заполнения артерий [18].

## Лечение

Пациенты с ХТЭЛГ должны пожизненно получать антикоагулянтную терапию, даже после успешной тромбэндартерэктомии. Обычно используют антагонисты витамина К до достижения целевого международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0 [1, 13].

Решение о том, как лечить пациентов с ХТЭЛГ, должно приниматься экспертным центром (рис. 5) на основе междисциплинарного обсуждения среди кардиологов, радиологов, хирургов-экспертов. Тромбэндартерэктомия из легочных артерий (ЛТЭЭ) является методом выбора для таких пациентов (рис. 6), так как это потенциально радикальный метод лечения [1, 13]. Как правило, пациент не должен считаться неоперабельным, пока не получено заключение хирурга-эксперта. Экспертным считается центр, выполняющий как минимум 20 ЛТЭЭ в год с летальностью менее 10% [1].

ЛТЭЭ выполняют под общим обезболиванием путем срединной стернотомии с использованием аппарата ис-

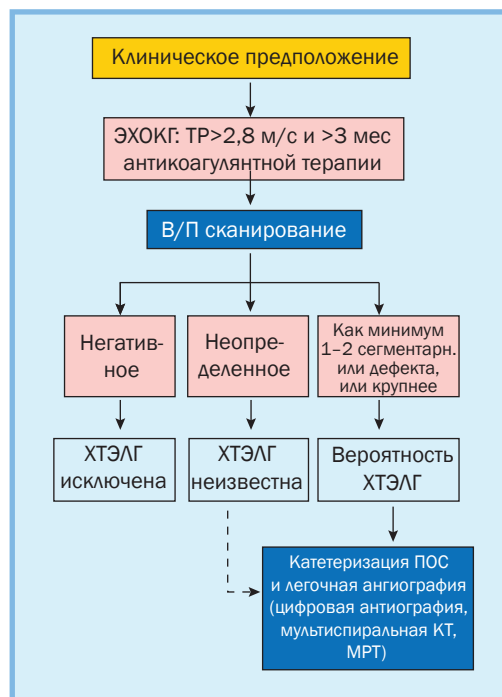


Рис. 2. Диагностический алгоритм при хронической тромбоземболической легочной гипертензии

кусственного кровообращения в условиях глубокой гипотермии с циркуляторным арестом. После разреза легочных артерий производится хирургическая дезоблитерация с удалением интимы, части меди, тромботических масс до долевых и сегментарных ветвей легочной артерии [24].

## Баллонная ангиопластика легочных артерий

У пациентов, не операбельных для большой хирургии, в качестве возможной альтернативы может рассма-

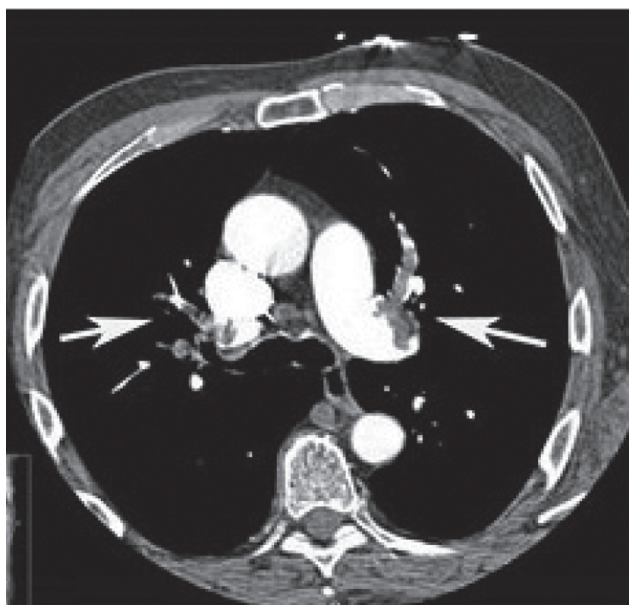


Рис. 3. МСКТ-ангиопульмонография. Стрелками отмечены тромбы в легочных артериях



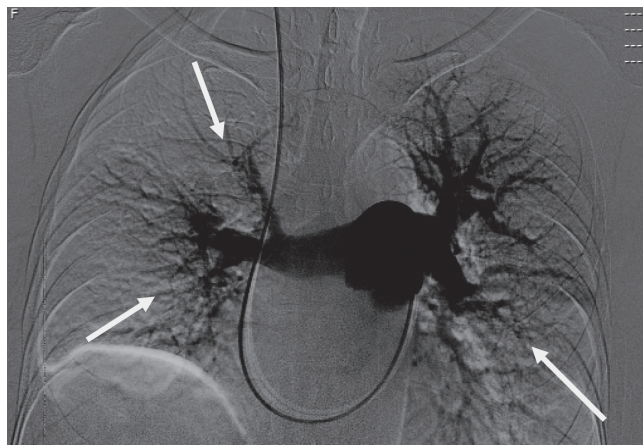


Рис. 4. Ангиопульмонография. Стрелками указаны дефекты наполнения легочных артерий

триваться рентгенэндоваскулярная транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий [25]. Метод основан на поэтапной баллонной дилатации пораженных сегментов легочных артерий, что приводит к снижению давления в легочной артерии, уменьшению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и улучшению качества жизни больных.

### Медикаментозное лечение

У неоперабельных пациентов с резидуальной ЛГ можно добиться симптоматического улучшения состояния при использовании препаратов, применяемых при лечении идиопатической легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [1, 22]. Однако, учитывая ограниченные данные

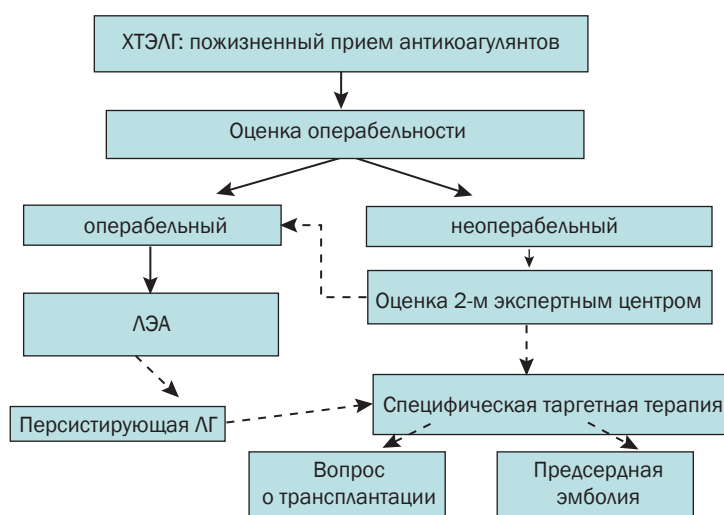


Рис. 5. Алгоритм терапии при хронической тромбэмболической легочной гипертензии [33] (ЛЭА – легочная тромбэндартэректомия)



Рис. 6. Факторы, ассоциированные с операбельностью [34]

ДЛАср – среднее давление в легочной артерии; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности.



об исходах ЛАГ-специфической медикаментозной терапии у больных с ХТЭЛГ, необходимы дальнейшие исследования, чтобы получить надежные долгосрочные выводы, и, когда это возможно, эти пациенты должны рассматриваться в рамках клинических испытаний [1].

Из антагонистов рецепторов эндотелина наиболее изучен **бозентан**. В рандомизированном исследовании BENFiT, включавшем 157 человек, пациенты из группы бозентана по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, продемонстрировали значимое снижение ЛСС, но без улучшения показателей теста 6-минутной ходьбы [30].

Единственным препаратом из класса простаноидов, одобренных в России для лечения больных ХТЭЛГ, является **ингаляционный илопрост** в дозе 2,5–5 мкг 6–9 раз в сутки. Эффективность оценивалась в плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании AIR-1 у смешанной популяции больных с ЛАГ и ХТЭЛГ. Лечение илопростом по сравнению с плацебо приводило к улучшению клинической симптоматики, значимому улучшению показателя комбинированной первичной конечной точки, улучшению функционального класса (ФК) по NYHA, уменьшению ЛСС [31].

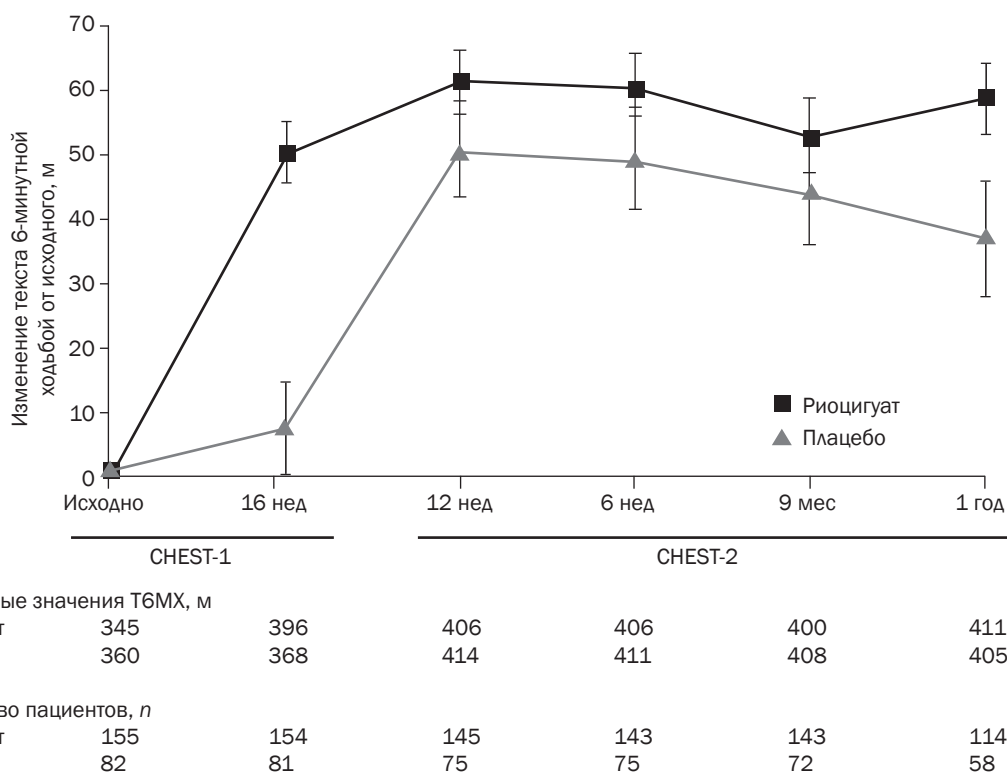
Ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа силденафил у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ изучался в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. На малой популяции пациентов ( $n=19$ ) в группе силденафила в сравнении с плацебо через 12 нед было продемонстрировано значимое снижение ЛСС, улучшение ФК по классификации ВОЗ, но без влияния на показатели теста 6-минутной

ходьбой. При продлении наблюдения до 12 мес улучшений показателей этого теста также не наблюдалось [32].

Единственным на сегодняшний день препаратом для лечения ХТЭЛГ, одобренным FDA, является **риоцигуат** [25]. Это представитель инновационного класса соединений, разработанный в качестве перорального препарата для воздействия на молекулярный механизм, лежащий в основе ЛГ. Риоцигуат представляет собой стимулятор растворимой гуанилатциклазы (pGC). Помимо прямого стимулирующего действия на pGC, риоцигуат способен повышать чувствительность pGC к эндогенному NO [26, 27].

Эффективность и безопасность риоцигуата оценивалась в исследовании CHEST-1, куда включали неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ и больных с персистирующей или рецидивирующей ЛГ после хирургического вмешательства. Через 16 нед у пациентов, получавших риоцигуат в дозировке до 2,5 мг 3 раза в день, было продемонстрировано улучшение результатов теста 6-минутной ходьбы на 46 м от исходного по сравнению с плацебо (95% ДИ [25–67 м]  $p<0,001$ ) (рис. 7). Кроме того, были достигнуты статистически достоверные улучшения показателей, принятых в качестве вторичных конечных точек, включая ЛСС, маркер тяжести сердечной недостаточности (NT-proBNP), ФК по классификации ВОЗ и некоторые другие [28].

Во второе, уже более длительное исследование (CHEST-2) включили 237 пациентов, которые завершили исследование CHEST-1. Средняя продолжительность лечения на момент сбора данных составляла 83 нед. Увеличение дистанции при проведении теста 6-минутной



**Рис. 7.** Средние изменения теста 6-минутной ходьбой (Т6МХ) от исходного уровня у пациентов с хронической тромбоземболической легочной гипертензией на фоне приема стимулятора растворимой гуанилатциклазы в исследовании CHEST-1 и CHEST-2 [29]



ходьбы, улучшение ФК по классификации ВОЗ и других значений конечных точек к концу исследования CHEST-1 были устойчивы до 1 года в исследовании CHEST-2. Годичная выживаемость составила 97% [29].

## Заключение

ХТЭЛГ – это особая форма ЛГ как в отношении этиологии, так и в плане лечения. Это единственная форма

ЛГ, которая при своевременной диагностике дает пациентам шанс на излечение, поскольку методом первой линии лечения является ЛТЭЭ – потенциально излечивающая операция. На сегодняшний день риоцигуат можно рассматривать как метод медикаментозного лечения ХТЭЛГ (группа 4 по классификации ВОЗ) как у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ, так и у пациентов с персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Черепанова Наталья Александровна** – врач-кардиолог ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

**Дупляков Дмитрий Викторович** – доктор медицинских наук, заместитель главного врача ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России  
E-mail: duplyakov@yahoo.com

## ЛИТЕРАТУРА

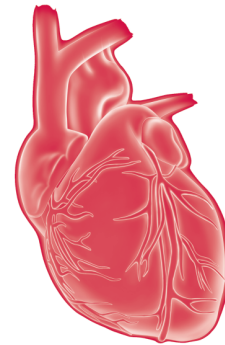
- Galie N., Hoesper M.M., Humbert, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. P. 2493–2537.
- Lang I.M., Klepetko W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review // *Curr. Opin. Cardiol.* 2008. Vol. 23. P. 555–559.
- Peacock A., Simonneau G., Rubin L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006. Vol. 3. P. 608–614.
- D'Armini A.M. Diagnostic advances and opportunities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: review // *Eur. Respir. Rev.* 2015. Vol. 24. P. 253–262.
- Becattini C., Agnelli G., Pesavento R. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism // *Chest.* 2006. Vol. 130. P. 172–175.
- Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 2257–2264.
- Bonderman D., Jakowitsch J., Adlbrecht C. et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 93. P. 512–516.
- Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs J.S. et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 177. P. 1122–1127.
- Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62, suppl. P. D34–D41.
- Piazza G., Goldhaber S.Z. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. P. 351–360.
- Wilkens H., Lang I., Behr J. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011 // *Int. J. Cardiol.* 2011. Vol. 154S. P. S54–S60.
- Легочная гипертензия / под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика, 2015. С. 563–605.
- Konstantinides S.V., Torbicki A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary embolism // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. P. 3033–3080.
- Giannouli E., Maycher B. Imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013. Vol. 19. P. 562–574.
- Auger W.R., Kerr K.M., Kim N.H. et al. Evaluation of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension for pulmonary endarterectomy // *Pulm. Circ.* 2012. Vol. 2. P. 155–162.
- Rudski L.G., Lai W.W. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010. Vol. 23. P. 685–713.
- Bajc M., Neilly J.B., Miniati M., Schuemichen C. et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: Part 2. Algorithms and clinical considerations for diagnosis of pulmonary emboli with V/P(SPECT) and MDCT // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009. Vol. 36. P. 1528–1538.
- Reichelt A., Hoesper M.M., Galanski M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography // *Eur. J. Radiol.* 2009. Vol. 71. P. 49–54.
- Reesink H.J., Tulevski I.I., Marcus J.T. et al. Brain natriuretic peptide as noninvasive marker of the severity of right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Ann. Thorac. Surg.* 2007. Vol. 84. P. 537–543.
- Wieteska M.B., Biederman A., Kurzyna M. et al. Electrocardiographic trends in medically and surgically treated patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ICC, Paris, 2014. URL: [www.cteph-association.org/meetings/paris-2014/abstracts-icc-2014/](http://www.cteph-association.org/meetings/paris-2014/abstracts-icc-2014/)
- Jenkins D., Mayer E., Screaton N. et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management // *Eur. Respir. Rev.* 2012. Vol. 21. P. 32–39.
- Hoesper M.M., Madani M.M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Lancet Respir. Med.* 2014. Vol. 2. P. 573–582.



23. Marc de Perrot. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: not so infrequent after all // *Can. J. Diagnosis*. 2007 Febr. P. 89–93.
24. Jamieson S.W., Kapelanski D.P. Pulmonary endarterectomy // *Curr. Probl. Surg.* 2000. Vol. 37. P. 165–252.
25. Witkin A.S., Channick R.N. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the end result of pulmonary embolism // *Curr. Cardiol. Rep.* 2015. Vol. 17. P. 63.
26. Garnock-Jones K.P. Riociguat: a review of its use in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension or pulmonary arterial hypertension // *Drugs*. 2014 Nov. Vol. 74, N 17. P. 2065–2078.
27. Dasgupta A., Bowman A. et al. Soluble guanylate cyclase: a new therapeutic target for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 1. P. 88–102.
28. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. P. 319–329.
29. Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2) // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol. 45. P. 1293–1302.
30. Jais X., D'Armini A.M., Jansa P. et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. P. 2127–2134.
31. Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. P. 322–329.
32. Suntharalingam J., Treacy C.M., Doughty N.J. et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Chest*. 2008. Vol. 134. P. 229–236.
33. Kim N.H. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62, suppl. D. P. D92–D99.
34. Kim N.H. Assessment of operability in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006. Vol. 3. P. 601–607.



# Поражение сердца при нервно-мышечных заболеваниях



А.Я. Гудкова\*

## Атаксия Фридрейха

Атаксия Фридрейха (АФ) – аутосомно-рецессивное дегенеративное заболевание, поражающее преимущественно нервную систему и сердце. Установлено участие белка фратаксина в поддержании гомеостаза железа в клетке и то, что его недостаточность приводит к множественному ферментному дефициту, в том числе увеличению количества свободных радикалов, которые оказывают повреждающее действие на клетки, богатые митохондриями, – кардиомиоциты и нейроны.

Код по МКБ: G11.1.

## Распространенность

Составляет 2–7 на 100 000 населения. Нервно-мышечные заболевания в 7% случаев являются причинами ГКМП у детей 0–18 лет. В свою очередь, в структуре нервно-мышечных заболеваний доля пациентов детского возраста с ГКМП в 87,5% случаев представлена АФ.

## Клиническое течение

Течение прогрессирующее. Первые симптомы (появление неуверенности при ходьбе и дизартрии), как правило, появляются в пубертатном периоде. В клинической картине превалирует неврологическая симптоматика, в основе которой лежат дегенеративные изменения мозжечковых и кортикоспинальных путей. Особенности поражения нервной системы при АФ:

- прогрессирующая атаксия;
- нарушение походки с потерей равновесия, требующее посторонней помощи;
- интенционный тремор;
- слабость в конечностях;
- дистальная амиотрофия;
- дизартрия – медленная, отрывистая, неразборчивая речь;
- дисфагия;
- сохраненная когнитивная функция;
- потеря проприоцептивного чувства и симптом Бабинского;
- глазодвигательные нарушения (нистагм);

- снижение сухожильных рефлексов, но в некоторых случаях – повышение со спастическим компонентом.

В поздней стадии болезни прогрессируют амиотрофии и расстройства глубокой чувствительности, которые распространяются на руки. Больные перестают самостоятельно ходить и обслуживать себя. Примерно у 30% пациентов развивается атрофия зрительного нерва (с нарушениями зрения или без нарушений). Нейросенсорная тугоухость встречается у 20% пациентов. Экстраневральные симптомы:

- скелетные деформации – сколиоз;
- стопа Фридрейха;
- деформация пальцев ног и рук и др. Эндокринные расстройства при АФ представлены гипогонадизмом, инфантилизмом, дисфункцией яичников и сахарного диабета типа 2, который у больных с АФ встречается чаще (примерно у 20–30%), чем в популяции. В 30% случаев наблюдается НТГ.

## Клинические особенности и диагностика поражения сердечно-сосудистой системы

Поражение сердца при АФ встречается более чем у 90% больных.

## Диагностика поражения сердечно-сосудистой системы

Концентрическая гипертрофия желудочков у 62% пациентов.

ЭхоКГ – асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) сигмовидной формы у 29%. В ряде случаев регистрируется градиент давления в выносящем тракте левого желудочка (ВТЛЖ). Как правило, регистрируется нарушение диастолической функции.

На ЭКГ отмечаются вольтажные признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), признаки асимметричной ГЛЖ (гипертрофия МЖП) и инверсия Т-волны.

В большинстве случаев ГКМП протекает бессимптомно, иногда проявляется сердцебиениями, диспноэ; поражение сердца редко является первым проявлением заболевания, при этом внезапная сердечная смерть (ВСС) может быть первым и единственным проявлением.

\* Кардиология : Национальное руководство / Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 683.



ГКМП прогрессирует до дилатационной стадии болезни и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Гистологически определяют фокальные некрозы и отложения железа.

Смерть обычно наступает вследствие прогрессирования ГКМП, развития дилатационной фазы ГКМП, ХСН, жизнеопасных нарушений сердечного ритма высоких градаций.

#### **Диагностика и дифференциальная диагностика**

МРТ позволяет уже в ранней стадии болезни визуализировать атрофию спинного мозга, а при более длительном течении – умеренно выраженную атрофию продолговатого мозга, моста и мозжечка.

КТ и электронейромиография информативны в поздней стадии.

Показано генетическое исследование пробанда и родственников первой линии родства.

Дифференциальную диагностику проводят с другими нейромышечными заболеваниями и митохондриальными цитопатиями – синдром Кирнса–Сейра с ДКМП, синдром MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) с ДКМП, а также с наследственными ферментопатиями с аутосомно-рецессивным типом

наследования, характеризующимися развитием спинно-ребеллярной атаксии, поздним вариантом болезни Ниманна–Пика.

#### **Лечение**

Этиопатогенетическое лечение отсутствует.

Оптимизация врачебной тактики при жизнеопасных желудочковых нарушениях ритма сердца (ААТ, постановка кардиоверфера-дебриллятора), эффективная профилактика и лечение нарушений углеводного обмена, а также контроль и предотвращение осложнений со стороны нервной системы могут увеличить продолжительность жизни.

Наблюдение у эндокринолога и коррекция эндокринных расстройств.

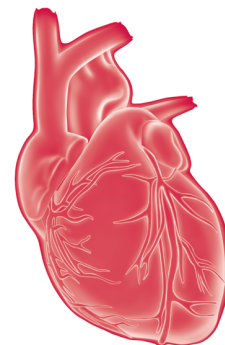
Большое значение имеют также хирургическая коррекция деформации стоп, лечебная физкультура и физиотерапия.

#### **Прогноз**

Неблагоприятный в связи с ранней инвалидизацией и преждевременной смертью. Длительность болезни обычно не превышает 20 лет, средняя продолжительность жизни при АФ составляет около 37,5 лет.



# Поражение сердца при заболеваниях крови



А.Ю. Зарицкий, Л.Л. Гиршова,  
Ю.А. Алексеева, Е.А. Стадник,  
Е.Г. Ломаиа\*

У пациентов с гемобластозами или другими заболеваниями системы крови миокард может поражаться непосредственно опухолевыми клетками, а также может быть следствием применения некоторых противоопухолевых препаратов.

**Миелоидная саркома** может предшествовать или одновременно возникать с костномозговой формой **острого миелобластного лейкоза (ОМЛ)** [3, 4].

Кардиальное поражение может проявляться различными симптомами, в основном связанными с нарушением внутрисердечной гемодинамики, приводя к развитию аритмии. Эхокардиография (ЭхоКГ) – один из основных неинвазивных методов диагностики миелосаркомного поражения сердца. Чреспищеводная ЭхоКГ позволяет получить дополнительную информацию в случае затруднения оценки ЭхоКГ. Биопсия перикарда – неотъемлемая часть диагностики у пациентов с перикардитом и объемными образованиями [15]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) может быть использована для более точной оценки объема внутрисердечной опухолевой массы [16]. Выявление экстрамедуллярных очагов всегда усугубляет прогноз ОМЛ [8, 17, 18].

Пациенты с первичной миелосаркомой должны получать стандартный режим терапии по программам ОМЛ в связи с высокой вероятностью прогрессирования заболевания в костномозговую форму.

Химиотерапия может комбинироваться с дистанционной лучевой терапией или оперативным лечением [8]. Миелоидная саркома очень радиочувствительна, и использование лучевой терапии позволяет усилить локальный эффект химиотерапии. Однако последние данные показывают, что консолидация с аллоТГСК в ранние сроки является действенной терапевтической опцией [8, 21].

Ниже представлены данные ЭхоКГ, а также макро- и микроскопическая картины поражения миокарда пациентов с экстрамедуллярным поражением миокарда при ОМЛ.

Поражение сердца при **лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ)** относят к редким формам патологии. Встречаемость первичных изолированных лимфом сердца

составляет 1,3% среди неходжкинских лимфом и 1% всех опухолей сердца. Однако при прогрессировании лимфомы частота прорастания в перикард возрастает до 30% [23, 24]. Клиническими проявлениями поражения сердца при ЛПЗ могут быть хроническая сердечная недостаточность (ХСН), аритмии, дискомфорт при смене положения тела, нередко сопровождаемые В-симптоматикой (лихорадка, потливость, снижение массы тела), связанной с основным заболеванием. «Поражения по контакту» чаще протекают с развитием синдрома компрессии верхней полой вены – отеком и лимфостазом верхней половины тела, выраженностью сосудистого венозного рисунка на шее и верхних конечностях, резким ухудшением самочувствия и нарастанием дыхательной и сердечной недостаточности при переходе в горизонтальное положение тела. Диагноз ЛПЗ устанавливают на основании гистологического исследования перикарда с последующим проведением иммуногистохимического исследования, позволяющими провести дифференциальную диагностику с часто встречающимися опухолями сердца – миксомой, липомой, фибробластомой, лейомиосаркомой, гемангиомой, а при поражении перикарда – мезотелиомой и тератомой. При поражении перикарда первично выпотной лимфомой может быть полезен перикардиоцентез с последующим цитологическим исследованием и проточной цитофлуориметрией. В диагностике опухолевых поражений сердца используют трансторакальную и чреспищеводную ЭхоКГ, МРТ, а также ПЭТ, которая, несмотря на физиологическое свечение в области сердца, позволяет выявить злокачественные неопластические поражения, в том числе лимфомой. Изолированные лимфомы сердца чаще выявляют у пациентов с иммунодефицитом и, следовательно, обследование на ВИЧ-инфекцию обязательно.

Основной метод лечения лимфом сердца – химиотерапия, однако данную локализацию поражения относят к прогностически неблагоприятным, и срок жизни таких пациентов редко превышает 2 года, а в случае сочетания с ВИЧ-инфекцией – 6 мес. Наиболее часто при лимфоме сердца используют режим химиотерапии СНОР в сочетании с ритуксимабом.

\* Кардиология : Национальное руководство / Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 694–698.



При лечении **лимфомы Ходжкина** с поражением лимфатических узлов средостения используют лучевую и химиотерапию. Так, при применении современных программ химиотерапии излечиваются 80–90% пациентов с локальными стадиями и 70% – при развернутых формах заболевания. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляет 6,9%. К факторам, усиливающим риск кардиальных осложнений, относят применение антрациклинов и циклофосфида. После завершения облучения медиастинальных лимфоузлов наблюдают постлучевые выпоты в полость перикарда, фиброзирование подклапанных структур сердца с исходом в клапанную недостаточность. Дифференцировать эти выпоты необходимо от плевритов инфекционного, в том числе туберкулезного, генеза и других медикаментозно-детерминированных выпотов.

**Эозинофильный миокардит** – редкое событие, ассоциированное с хроническим эозинофильным лейкозом или гиперэозинофильным синдромом (ГЭС), идиопатическим или вторичным на фоне паразитарных инфекций, заболеваниями соединительной ткани, применением некоторых лекарственных средств (ЛС), васкулитами, опухолями и аллергическими реакциями. Поражение миокарда выявляют почти у 50% пациентов с ГЭС, оно значительно ухудшает течение заболевания. Повреждение с инфильтрацией эозинофилов называют эндокардитом Леффлера, хотя он описал эозинофильную пневмонию, вызванную паразитарной инфекцией [33, 34].

Инфильтрация миокарда эозинофилами, выделяющими токсичные катионные белки, вызывает острый некроз миокарда. Данная стадия поражения сердца, как правило, протекает в среднем около 5,5 нед и редко диагностируется из-за отсутствия симптомов. Острый некроз миокарда заканчивается образованием пристеночного тромба, который может возникнуть в любом месте полости сердца и, как правило, ведет к клапанной недостаточности [35]. Эозинофильный миокардит – наиболее частая причина гибели пациентов с ГЭС.

С целью визуализации морфологических перестроек используют ЭхоКГ, МРТ, а также биопсию миокарда.

Наряду со специфической терапией ГЭС (цитостатики, ингибиторы тирозинкиназ, ГКС) используют антикоагулянтную и симптоматическую терапию для купирования СН или аритмий.

В последние годы увеличилась частота состояний, связанных с перегрузкой железом, которые, как правило, носят вторичный характер. В физиологических условиях поступление железа в организм строго контролируется по механизму отрицательной обратной связи. Если концентрация железа сыворотки превосходит связывающие способности трансферрина, в сыворотке появляется так называемое не связанное с трансферрином железо, обладающее высокой реакционной способностью [43].

**Первичный гемохроматоз** – наследственное заболевание, при котором избыточное накопление железа связано, с одной стороны, с его повышенным всасыванием из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а с другой – с нарушением метаболизма на уровне клеток и тканей.

Наиболее часто встречается первичный гемохроматоз I типа – аутосомно-рецессивное заболевание с низкой степенью пенетрантности, связанное с мутацией в гене *HFE*, отвечающего за контроль всасывания железа в ЖКТ. Первый вид мутации чаще встречается у людей северо-европейского происхождения, а второй более характерен для жителей Средиземноморья и Индии [45].

**Вторичная перегрузка железом** чаще всего встречается при врожденных гемоглобинопатиях (талассемия, серповидноклеточная анемия) и миелодиспластическом синдроме (МДС).

При гемоглобинопатиях железо накапливается вследствие повторных гемотрансфузий, а также из-за повышенного его всасывания из ЖКТ в условиях неэффективного эритропоэза [46, 47].

Помимо талассемии, серповидноклеточной анемии и МДС вторичная перегрузка железом встречается при сидероахрестической анемии, врожденном дизэритропоэзе, хронической почечной недостаточности (ХПН) (из-за применения парентеральных препаратов железа в большом количестве) [49, 50].

Поражение миокарда характеризуется рестриктивными нарушениями с развитием ранней диастолической дисфункции (ДД), которая неизбежно прогрессирует в дилатационную кардиомиопатию (ДКМП) [56]. Дополнительные ФР – наличие воспалительного процесса в миокарде [58], полиморфизм гена *AnoE* [59] и генотип A16V (индикатор низкого антиоксидантного потенциала) [60]. Отложение железа в миокарде может приводить к различным аритмиям, атриовентрикулярным блокадам, фибрилляции желудочков (ФЖ) и внезапной смерти [64, 65]. Ишемия миокарда в условиях перегрузки железом протекает более агрессивно, так как повреждение кардиомиоцитов усугубляется из-за образования большого количества радикалов Фентона, в то время как антиоксидантные резервы организма снижены [66]. Известно, что у пациентов с отложением железа в миокарде медленнее восстанавливается частота сердечных сокращений (ЧСС) после ФН, это указывает на нарушение функции барорецепторов [67].

Поражения миокарда связаны прежде всего с образованием активной формы кислорода – радикала Фентона. Реакция Фентона происходит в цитоплазматическом лабильном пуле железа, переводя его из двухвалентной формы в трехвалентную с образованием свободных радикалов. Это приводит к увеличению перекисного окисления липидов и повреждению жиров, белков, нуклеиновых кислот и запускает повреждение клетки в целом [68, 69].

Для определения содержания железа в организме используют следующие методы.

**Определение уровня ферритина сыворотки** – эффективный маркер, позволяющий косвенно оценить общее содержание железа в организме. Этот показатель может повышаться при воспалительных процессах [75]. Поддержание уровня ферритина ниже 2500 мкг/л снижает риск развития кардиологических осложнений, а его рекомендованное целевое значение при проведении терапии – 1000 мкг/л и ниже [76].





**МРТ.** Проводят косвенное измерение двух параметров – времени продольной (T1) и поперечной (T2\*) релаксации, которые можно соотнести с уровнем запасов железа. Показаны линейная корреляция между уровнем железа в сердце и значением T2\*, а также достоверная корреляция между значением T2\* и ФВ [77].

**Биопсия печени** – самый точный метод, определяющий общее содержание железа в организме, так как в этом органе содержится около 70% всех запасов железа. Содержание железа в печени определяют прямым биохимическим методом в биоптированном материале. Однако эта процедура инвазивна и сопряжена с высоким риском жизнеугрожающих осложнений, поэтому не может быть рекомендована для применения в рутинной клинической практике.

Основа лечения пациентов с первичной и вторичной перегрузкой железа – флеботомия и хелаторная терапия соответственно. Эти методы направлены на удаление железа не только из миокарда, но и из всего организма; при этом рекомендуемый уровень ферритина сыворотки должен составлять <1000 мкг/л [78].

Для пациентов со вторичной перегрузкой железом основу лечения составляет хелаторная терапия. Первый

препарат из этой группы, который появился около 40 лет назад, – дефероксамин, более современные пероральные препараты – деферипрон и деферазинокс. При применении этих ЛС отмечается улучшение функции желудочков, предотвращается развитие аритмий и увеличивается продолжительность жизни пациентов [79, 80].

У пациентов с СН, обусловленной перегрузкой железом, принципы терапии те же, что и при ведении пациентов с ХСН [82, 83]. В случаях тяжелой рефрактерной КМП может быть рассмотрен вариант сочетанной трансплантации сердца и печени [84].

**Новые подходы к терапии.** Целесообразно использование у таких пациентов терапии антиоксидантами. Открытие роли кальциевых каналов L-типа в транспорте железа в условиях его перегрузки дает повод для обсуждения потенциальной возможности использования антагонистов кальция (АК) в лечении или предотвращении развития КМП в сочетании со стандартной хелаторной терапией [86]. Кроме того, АК расширяют коронарные артериолы, улучшая микроциркуляцию в миокарде, уменьшают проявления эндотелиальной дисфункции, а дигидропирины к тому же еще и сами по себе обладают антиоксидантными свойствами [87, 88].

## ЛИТЕРАТУРА

- King A.A. Case of chloroma // *Monthly J. Med.* 1853. Vol. 17. P. 97.
- Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system // *Atlas of Tumor Pathology, Section III, Fascicle 8.* Washington, DC : Armed Forces Institute of Pathology, 1967. P. 241–247.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Press, 2008.
- Neiman R.S., Barcos M., Berard C. et al. Granulocytic sarcoma: a clinical pathologic study of 61 biopsied cases // *Cancer.* 1981. Vol. 48. P. 1426–1437.
- Maeng H., Cheong J.W., Lee S.T. et al. Isolated extra-medullary relapse of acute myelogenous leukemia as a uterine granulocytic sarcoma in an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Yonsei Med. J.* 2004. Vol. 45, N 2. P. 330–333.
- Szomor A., Baranyaí F., Tornoczky T. Penile chloroma in a patient with secondary acute myeloid leukemia // *Eur. J. Haematol.* 2002. Vol. 68. P. 322.
- Lam K.Y., Dickens P., Chan A.C. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1993. Vol. 117, N 10. P. 1027–1031.
- Byrd C., Edenfield J., Shields D. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review // *J. Clin. Oncol.* 1995. Vol. 13, N 7. P. 1800–1816.
- Klatt E.C., Heitz D.R. Cardiac metastases // *Cancer.* 1990. Vol. 65. P. 1456–1459.
- Byrd J.C., Weiss R.B., Arthur D.C. et al. The presence of the t(8; 21) (q22; q22) and extramedullary leukemia at presentation of acute myeloid leukemia may influence prognosis // *Blood.* 1994. Vol. 84. P. 306s. (abstr 1211).
- Tallman M.S., Hakimian D., Shaw J.M. et al. Granulocytic sarcoma is associated with the 8; 21 translocation in acute myeloid leukemia // *J. Clin. Oncol.* 1993. Vol. 11. P. 690–697.
- Cross A.H., Goorha R.M., Nuss R. et al. Acute myeloid leukemia with t-lymphoid features: a distinct biologic and clinical entity // *Blood.* 1988. Vol. 72. P. 579–587.
- Schwonzen M., Kuehn N., Vetten B. et al. Phenotyping of acute myelomonocytic (AMMOL) and monocytic leukemia (AMOL): association of T-cell-related antigens and skin-infiltration in AMOL // *Leuk. Res.* 1989. Vol. 13. P. 893–898.
- Griffen J.D., Davis R., Nelson D.A. et al. Use of surface marker analysis to predict outcome of adult acute myeloblastic leukemia // *Blood.* 1986. Vol. 68. P. 1232–1241.
- Goldman J.H., Foster E. Transesophageal echocardiographic (TEE) evaluation of intracardiac and pericardial masses // *Cardiol. Clin.* 2000. Vol. 18. P. 849–860.
- Winkler M., Higgins C.B. Suspected intracardiac masses: evaluation with MR imaging // *Radiology.* 1987. Vol. 165. P. 117–122.
- Tsimberidou A.M., Kantarjian H.M., Estey E. et al. Outcome in patients with nonleukemic granulocytic sarcoma treated with chemotherapy with or without radiotherapy // *Leukemia.* 2003. Vol. 17. P. 1100–1103.
- Breccia M., Mandelli F., Petti M.C. et al. Clinico-pathological characteristics of myeloid sarcoma at diagnosis and during follow-up: report of 12 cases from a single institution // *Leuk. Res.* 2004. Vol. 28. P. 1165–1169.
- Imrie K., Kovacs M., Lipton J. et al. Localized granulocytic sarcoma: the benefit of early aggressive chemotherapy // *Blood.* 1993. Vol. 82. P. 127a. (abstr 494).
- Jankovic M., Bonacina E., Masera G. et al. Cardiac relapses in myeloid leukemia: case report and review of the literature // *Pediatr. Hematol. Oncol.* 1987. Vol. 4. P. 237–245.
- Ramasamy K., Lim Z., Pagliuca A. Acute myeloid leukaemia presenting with mediastinal myeloid sarcoma: report of three cases and review of literature // *Leuk. Lymphoma.* 2007. Vol. 48, N 2. P. 290–294.

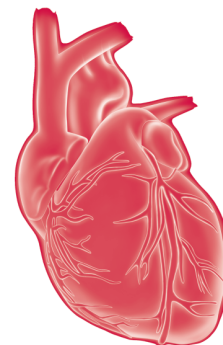


22. Rigamonti F., Beris P., Chalandon Y. Atypical presentation of acute myeloid leukemia: cardiac myeloid sarcoma // *Int. J. Hematol.* 2009. Vol. 89. P. 693–698.
23. Gowda R.M., Khan I.A. Clinical perspectives of primary cardiac lymphoma // *Angiology.* 2003. Sep–Oct. Vol. 54, N 5. P. 599–604.
24. McAllister H.A.Jr, Fenoglio J.J. Tumors of the cardiovascular system // *Atlas of Tumor Pathology. Series 2. Fascicle 15.* Washington, DC : Armed Forces Institute of Pathology, 1978. P. 1–3.
25. Wang P.C., Yang K.Y., Chao J.Y. et al. Prognostic role of pericardial fluid cytology in cardiac tamponade associated with non-small cell lung cancer // *Chest.* 2000. Vol. 118, N 3. P. 744–749.
26. Duong M., Dubois C., Buisson M. et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the heart in patients infected with human immunodeficiency virus // *Clin. Cardiol.* 1997. Vol. 20. P. 497–502.
27. *Болезни сердца и сосудов // Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. Кемма А.Дж. и др. М., 2011. 769 с.*
28. Долгих Т.Ю., Желтова Л.И., Домникова Н.П. и др. Состояние вегетативной нервной системы сердца у пациентов с неходжкинскими лимфомами в динамике химиотерапии // *Фундамент. исслед. Мед. науки.* 2012. № 5(ч. 1). С. 26–30.
29. Грачева Л.В. Цитокины в онкогематологии. М. : Алтус, 1996. 168 с.
30. Zhang L., Zhang S., Jiang H. Effects of statin therapy on inflammatory markers in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Med. Res.* 2010. Vol. 41, N 6. P. 464–471.
31. Glanzmann C., Kaufmann et al. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkins disease // *Radiother. Oncol.* 1998. Vol. 46. P. 51–62.
32. Kuvin J., Parikh N., Salomon R. et al. Primary lymphoma of the heart // *Circulation.* 2005. Vol. 112. P. 5–6. doi: 10.1161/CIRCULATION.104.495135.
33. Corssmit E.P., Trip M.D., Durrer J.D. Loffler's endomyocarditis in the idiopathic hypereosinophilic syndrome // *Cardiology.* 1999. Vol. 91. P. 272–276.
34. Loffler W. Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie // *Schweiz Med. Wochenschr.* 1936. Vol. 65. P. 817–820. *And Klinische Wochenschrift, Berlin.* 1935. Vol. 14. P. 297–299.
35. Tai P.C., Ackerman S.J., Spry C.J. Deposits of eosinophil granule proteins in cardiac tissues of patients with eosinophilic endomyocardial disease // *Lancet.* 1987. Vol. 1, N 8534. P. 643–647.
36. Ogbogu P., Rosing D.R., Horne M.D. Cardiovascular manifestation of hypereosinophilic syndromes // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2007. Vol. 27, N 3. P. 457–475.
37. Parrillo J.E., Borer J.S., Henry W.L. The cardiovascular manifestations of the hypereosinophilic syndrome. Prospective study of 26 patients, with review of the literature // *Am. J. Med.* 1979. Vol. 67, N 4. P. 572–582.
38. Kim E.Y., Chang S.A., Lee Y.K. et al. Early non-invasive diagnosis and treatment of acute eosinophilic myopericarditis by cardiac magnetic resonance // *J. Korean Med. Sci.* 2011. Vol. 26. P. 1522–1526. *здесь источник разрывался на 2 номера, объединила в один, далее смещается нумерация на 1 номер, проверить, если есть ссылки по тексту!*
39. Andrews N.C. Disorders of iron metabolism // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 1986–1995.
40. Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Andrews N.C. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism // *Cell.* 2004. Vol. 117. P. 285–287.
41. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis a new look at an old disease // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 2383–2397.
42. Weatherall D.J., Clegg J.B. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem // *Bull. World Health Organ.* 2001. Vol. 79. P. 704–712.
43. Esposito B.P., Breuer W., Sirankapracha P. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation // *Blood.* 2003. Vol. 102. P. 2670–2677.
44. Templeton D.M., Liu Y. Genetic regulation of cell function in response to iron overload or chelation // *Biochim. Biophys. Acta.* 2003. Vol. 1619. P. 113–124.
45. Rochette J., Pointon J.J., Fisher C.A. et al. Multicentric origin of hemochromatosis gene (HFE) mutations // *Am. J. Hum. Genet.* 1999. Vol. 64. P. 1056–1062.
46. Olivieri N.F. Progression of iron overload in sickle cell disease // *Semin. Hematol.* 2001. Vol. 38, N 1. Suppl. 1. P. 57–62.
47. Olivieri N.F. The beta-thalassemias // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 99–109.
48. Hellstrom-Lindberg E. Management of anemia associated with myelodysplastic syndrome // *Semin. Hematol.* 2005. Vol. 42, N 2. Suppl. 1. P. 10–13.
49. Kletzmayer J., Horl W.H. Iron overload and cardiovascular complications in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17, suppl. 2. P. 25–29.
50. Sood M.M., Oudit G.Y., Mohammadi H. Effects of parenteral iron on inflammation and the myocardium in hemodialysis patients // *Hemodial. Int.* 2008. Vol. 12. P. 362–368.
51. Engle M.A., Erlandson M., Smith C.H. Late cardiac complications of chronic, severe, refractory anemia with hemochromatosis // *Circulation.* 1964. Vol. 30. P. 698–705.
52. Olivier N.F., Nathan D.G., MacMillan J.H. et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. P. 574–578.
53. Brittenham G.M., Griffith P.M., Nienhuis A.W. et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. P. 567–573.
54. Kremastinos D.T., Tsetsos G.A., Tsiapras D.P. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study // *Am. J. Med.* 2001. Vol. 111. P. 349–354.
55. Niderauer C., Fischer R., Sonnenberg A. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis // *N. Engl. J. Med.* 1985. Vol. 313. P. 1256–1262.
56. Muhlestein J.B. Cardiac abnormalities in hemochromatosis // *Hemochromatosis: genetics, pathophysiology, diagnosis, and treatment / eds J.C. Barton, C.Q. Edwards. Cambridge : Cambridge University Press, 2000. P. 297–310.*
57. Sachdev V., Machado R.F., Shizukuda Y. et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49. P. 472–479.
58. Kremastinos D.T., Flevari P., Spyropoulou M. Association of heart failure in homozygous beta-thalassemia with the major histocompatibility complex // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. 2074–2078.
59. Economou-Petersen E., Aessopos A., Kladi A. et al. Apolipoprotein E epsilon-4 allele as a genetic risk factor for left ventricular failure in homozygous beta-thalassemia // *Blood.* 1998. Vol. 92. P. 3455–3459.
60. Valenti L., Conte D., Piperno A. et al. The mitochondrial superoxide dismutase A16V polymorphism in the cardiomyopathy associated with hereditary hemochromatosis // *J. Med. Genet.* 2004. Vol. 41. P. 946–950.
61. Shizukuda Y., Bolan C.D., Tripodi D.J. et al. Significance of left atrial contractile function in asymptomatic subjects with hereditary hemochromatosis // *Am. J. Card.* 2006. Vol. 98. P. 954–959.



62. Shizukuda Y., Bolan C.D., Nguyen T.T. et al. Oxidative stress in asymptomatic subjects with hereditary hemochromatosis // *Am. J. Hematol.* 2007. Vol. 82. P. 249–250.
63. Miranda C.J., Makui H., Soares R.J. et al. Hfe deficiency increases susceptibility to cardiotoxicity and exacerbates changes in iron metabolism induced by doxorubicin // *Blood.* 2003. Vol. 102. P. 2574–2580.
64. Buja L.M., Roberts W.C. Iron in the heart. Etiology and clinical significance // *Am. J. Med.* 1971. Vol. 51. P. 209–221.
65. Laurita K.R., Chuck E.T., Yang T. et al. Optical mapping reveals conduction slowing and impulse block in iron-overload cardiomyopathy // *J. Lab. Clin. Med.* 2003. Vol. 142. P. 83–89.
66. Turocz T., Jun L., Cordis G. et al. HFE mutation and dietary iron content interact to increase ischemia/reperfusion injury of the heart in mice // *Circ. Res.* 2003. Vol. 92. P. 1240–1246.
67. Arena R., Shizukuda Y., Bolan C.D. et al. Heart rate recovery is lower following supine exercise in asymptomatic hereditary hemochromatosis subjects compared with healthy controls // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2007. Vol. 27. P. 157–160.
68. Livrea M.A., Tesoriere L., Pintaudi A.M. et al. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants // *Blood.* 1996. Vol. 88. P. 3608–3614.
69. Lim P.S., Chan E.C., Lu T.C. et al. Lipophilic anti-oxidants and iron status in ESRD patients on hemodialysis // *Nephron.* 2000. Vol. 86. P. 428–435.
70. Tsushima R.G., Wickenden A.D., Bouchard R.A. Modulation of iron uptake in heart by L-type Ca<sup>2+</sup> channel modifiers: possible implications in iron overload // *Circ. Res.* 1999. Vol. 84. P. 1302–1309.
71. Hahalis G., Manolis A.S., Apostolopoulos D. Right ventricular cardiomyopathy in beta-thalassaemia major // *Eur. Heart J.* 2002. Vol. 23. P. 147–156.
72. Oudit G.Y., Sun H., Trivieri M.G. et al. L-type Ca<sup>2+</sup> channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. P. 1187–1194.
73. Rosenqvist M., Hultcrantz R. Prevalence of a haemochromatosis among men with clinically significant bradyarrhythmias // *Eur. Heart J.* 1989. Vol. 10. P. 473–478.
74. Kuryshev Y.A., Brittenham G.M., Fujioka H. et al. Decreased sodium and increased transient outward potassium currents in iron-loaded cardiac myocytes. Implications for the arrhythmogenesis of human siderotic heart disease // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. 675–683.
75. Jensen P.D. Evaluation of iron overload // *Br. J. Haematol.* 2004. Vol. 124. P. 697–711.
76. Olivieri N.F., Brittenham G.M. Iron – chelating therapy and the treatment of thalassemia // *Blood.* 1997. Vol. 89. P. 739–761.
77. Anderson L.J., Holden S. et al. Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload // *Eur. Heart J.* 2001. Vol. 22. P. 2171–2179.
78. Muhlestein J.B. Cardiac abnormalities in hemochromatosis // *Hemochromatosis: genetics, pathophysiology, diagnosis, and treatment* / eds J.C. Barton, C.Q. Edwards. Cambridge : Cambridge University Press, 2000. P. 297–310.
79. Pennell D.J., Porter J.B., Cappellini M.D. et al. Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia // *Blood.* 2010. Vol. 115. P. 2364–2371.
80. Pennell D.J., Berdoukas V., Karagiorga M. et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis // *Blood.* 2006. Vol. 107. P. 3738–3744.
81. Anderson L.J., Wonke B., Prescott E. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia // *Lancet.* 2002. Vol. 360. P. 516–520.
82. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* 2005. Vol. 112. P. 154–235.
83. Arnold J.M., Liu P., Demers C. et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management // *Can. J. Cardiol.* 2006. Vol. 22. P. 23–45.
84. Olivieri N.F., Liu P.P., Sher G.D. et al. Brief report: combined liver and heart transplantation for end-stage iron-induced organ failure in an adult with homozygous beta-thalassemia // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330. P. 1125–1127.
85. Oudit G.Y., Trivieri M.G., Khaper N. et al. Taurine supplementation reduces oxidative stress and improves cardiovascular function in an iron-overload murine model // *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 1877–1885.
86. Oudit G.Y., Sun H., Trivieri M.G. et al. L-type Ca<sup>2+</sup> channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. P. 1187–1194.
87. Abernethy D.R., Schwartz J.B. Calcium-antagonist drugs // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 1447–1457.
88. Mason R.P., Marche P., Hintze T.H. Novel vascular biology of third generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 2155–2163.

# Диагностическое обоснование тактики хирургической реваскуляризации в подостром периоде инфаркта миокарда



И.В. Ключников,  
В.Ю. Мерзляков,  
И.В. Шурупова,  
А.А. Гордеева

ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», Москва

Ключевым вопросом лечения больных с инфарктом миокарда является определение тактики и сроков реваскуляризации миокарда. Важно обсуждение данной проблемы в остром и подостром периоде инфаркта, если реваскуляризация миокарда не была выполнена в острейшем периоде. Разбор данного клинического случая посвящен пациенту, который обратился в кардиохирургическую клинику через 3 нед после развития инфаркта миокарда с подъемом *ST*. У него манифестировала ранняя постинфарктная стенокардия, и возникло подозрение на развивающуюся острую постинфарктную аневризму левого желудочка (ЛЖ). При комплексном обследовании состояния миокарда аневризма ЛЖ была исключена, а в связи с множественным поражением коронарных артерий, в частности ствола левой коронарной артерии было принято решение о срочной хирургической реваскуляризации миокарда, которая и была выполнена по малоинвазивной методике. Такой подход очень важен для больного с инфарктом миокарда, так как он позволяет избежать реперфузионное повреждение миокарда в дополнение к ишемическому повреждению и стенированию.

**Ключевые слова:**  
инфаркт миокарда, постинфарктная стенокардия, стенированный миокард, апоптоз, малоинвазивная реваскуляризация миокарда

## Diagnostic study of tactics surgical revascularization in the subacute phase of myocardial infarction

I. V. Klyuchnikov,  
V. Yu. Merzlyakov, I. V. Shurupova,  
A. A. Gordeeva

Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow

The key issue of the treatment of patients with myocardial infarction is the definition of tactics and timing of myocardial revascularization. Remains an important question of myocardial revascularization in the acute and subacute phase of myocardial infarction if revascularization was not performed in the acute phase. Analysis of the clinical case and is dedicated to the patient, who turned in cardiac surgery clinic 3 weeks after myocardial infarction with elevation *ST*. The patient manifest early postinfarction angina and suspected to develop severe left ventricular aneurysm. With comprehensive examination of myocardial left ventricular aneurysm was excluded, and in connection with multiple coronary artery disease and left main coronary artery lesion was decided to urgent surgical myocardial revascularization, which was performed off-pump. This approach is very important for patients with myocardial infarction, as avoids myocardial reperfusion injury in addition to ischemic injury and stanning.

**Keywords:**  
myocardial infarction; postinfarction angina; stanning; apoptosis; off-pump myocardial revascularization

**Н**еобходимость выполнения реваскуляризации, прежде всего стенирования инфаркт-связанной коронарной артерии, в первые сутки с момента развития инфаркта миокарда с подъемом *ST* (ИМп*ST*) является неопровержимым фактом. Однако ряд исследователей считают, что более целесообразна рутинная реваскуляризация миокарда у больных ИМп*ST* на 2–3-и сутки и даже до 3 нед с момента развития инфаркта, причем с эффективным и безопасным использованием в этот период и хирургического пособия [1–3]. Такой подход

обосновывается высокой вероятностью отрицательной динамики клинического течения заболевания без реваскуляризации, а также улучшением сократительной функции миокарда на фоне вмешательства.

Нередко врачи переносят выполнение процедур реваскуляризации миокарда у больных в подострой фазе ИМп*ST* в постинфарктный период. Однако показано, что период от начала подострой фазы инфаркта до окончательного формирования постинфарктного кардиосклероза характеризуется потенциальной гибелью

люю кардиомиоцитов, находящихся в состоянии апоптоза на фоне гипертонии [4, 5]. Данный процесс напрямую связан со степенью выраженности и длительностью гипоперфузии миокарда, прежде всего в постинфарктной зоне, а период хронизации заболевания характеризуется развитием глубокого кардиофиброза с возможным формированием постинфарктной аневризмы левого желудочка (ЛЖ) [6, 7].

Таким образом, важно вернуться к обсуждению тактики реваскуляризации миокарда у больных в подострую фазу ИМпСТ с определением диагностических критериев необходимости срочного вмешательства.

### Клинический случай

*Пациент, 60 лет*, поступил в Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с жалобами на типичные стенокардические боли, возникающие при ходьбе до 300 м. Больным себя считает в течение 1 года, когда появились приступы стенокардии, а также он стал отмечать повышение артериального давления (АД) до 140/90 мм рт.ст. За 3 нед до поступления в Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева пациент перенес инфаркт миокарда нижней локализации с подъемом ST (ИМпСТ) с госпитализацией в стационар по месту жительства. В острейшем периоде инфаркта миокарда коронарографию не выполняли. В подостром периоде инфаркта, еще в стационаре первичного звена, у пациента начали манифестировать приступы постинфарктной стенокардии, несмотря на полный объем медикаментозной терапии в соответствии со стандартом лечения ИМпСТ. Тогда же возник вопрос о вероятности развития острой постинфарктной аневризмы ЛЖ. Эти факты и заставили оперативно позаботиться о проведении коронарографии и определении тяжести поражения миокарда, для чего пациент и был переведен в Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева

При поступлении общее состояние больного относительно удовлетворительное. Индекс массы тела – 30,1. Значительных патологических отклонений при физикальном обследовании не выявлено.

На ЭКГ ритм синусовый, правильный, отклонение электрической оси сердца влево. Рубцовые изменения миокарда по заднедиафрагмальной стенке ЛЖ в виде формирования зубцов Q во II, III, aVF-отведениях. Отмечаются также признаки ишемических изменений миокарда по переднебоковой стенке ЛЖ в виде депрессии сегмента ST и отрицательных зубцов T в грудных отведениях. Единичная левожелудочковая экстрасистолия. По данным суточного мониторинга электрокардиограмма (ЭКГ) без особенностей. Эхокардиография при поступлении: аорта не расширена, в стенках обнаружены включения кальция. Аортальный клапан трехстворчатый, его функция не нарушена. Левое предсердие нормальных размеров. Левый желудочек не расширен, фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 50%. Отмечается нарушение локальной сократимости ЛЖ в виде выраженного гипокинеза задней и заднебоковой стенок ЛЖ на протяжении с переходом

на верхушку. Выявлены также интрамуральные фиброзные включения в межжелудочковую перегородку (МЖП). Патологий митрального и трикуспидального клапанов не выявлено. Правые отделы сердца не расширены. Расчетные показатели давления в правом желудочке и малом круге кровообращения в пределах нормальных значений.

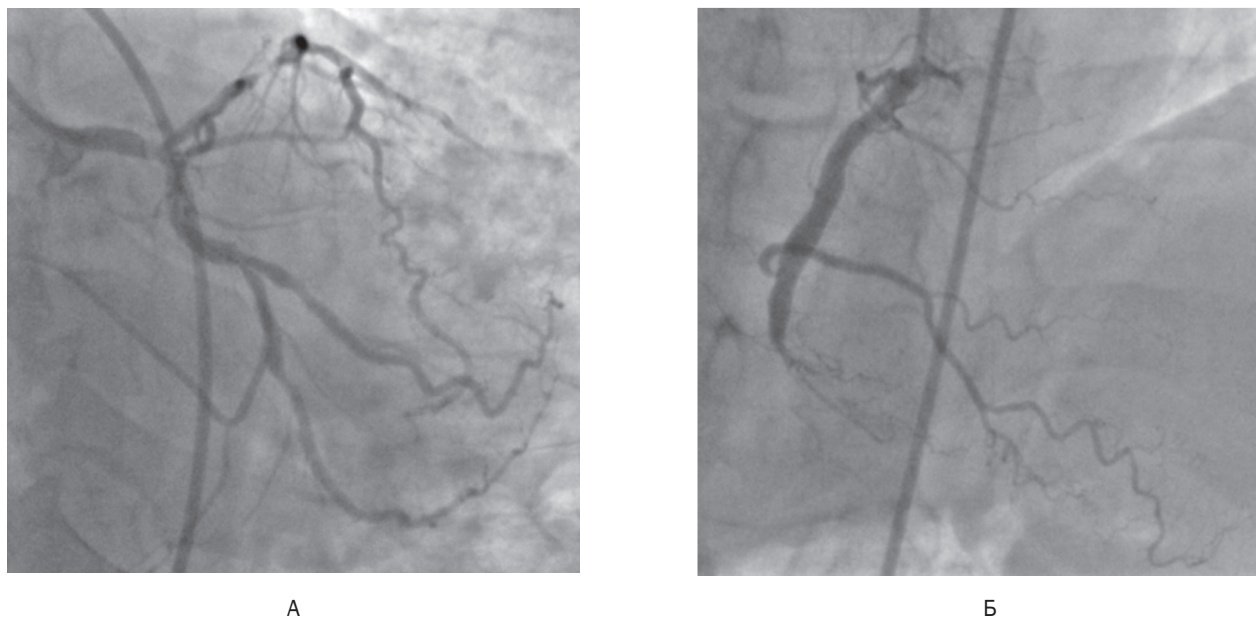
При рентгенографии грудной клетки отмечается очаговый нижнедолевой пневмофиброз справа. При ультразвуковом обследовании периферических артерий признаков гемодинамически значимого атеросклеротического поражения не выявлено. По данным лабораторной диагностики значимых отклонений показателей от нормальных значений не выявлено.

При коронарографии (рис. 1) выявлено множественное гемодинамически значимое поражение коронарных артерий со стенозом ствола левой коронарной артерии (ЛКА) в дистальной трети до 70%. Выявлен также стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) ЛКА в средней трети до 90%, а после отхождения второй диагональной ветви (ДВ2) – до 80%. ДВ – без гемодинамически значимых стенозов. Огибающая ветвь (ОВ) ЛКА после отхождения ветви тупого края (ВТК) 1 имеет стеноз 50%, а после отхождения ВТК2 – стеноз 75%. Заднебоковая ветвь (ЗБВ) ОВ стенозирована в проксимальной трети на 65%. ВТК1 небольшого диаметра и в устье стенозирована на 80%. ВТК2 в устье стенозирована на 70%, далее – на 50%. Правая коронарная артерия (ПКА) стенозирована в средней трети на 50% и окклюзирована на границе средней и дистальной трети. Постокклюзионные сегменты ПКА, в том числе задняя межжелудочковая ветвь (ЗМЖВ) и заднебоковая ветвь (ЗБВ), заполняются по межсистемным коллатералям из бассейна ЛКА. При левой вентрикулографии: ФВЛЖ – 49%, гипокинез переднелатерального сегмента.

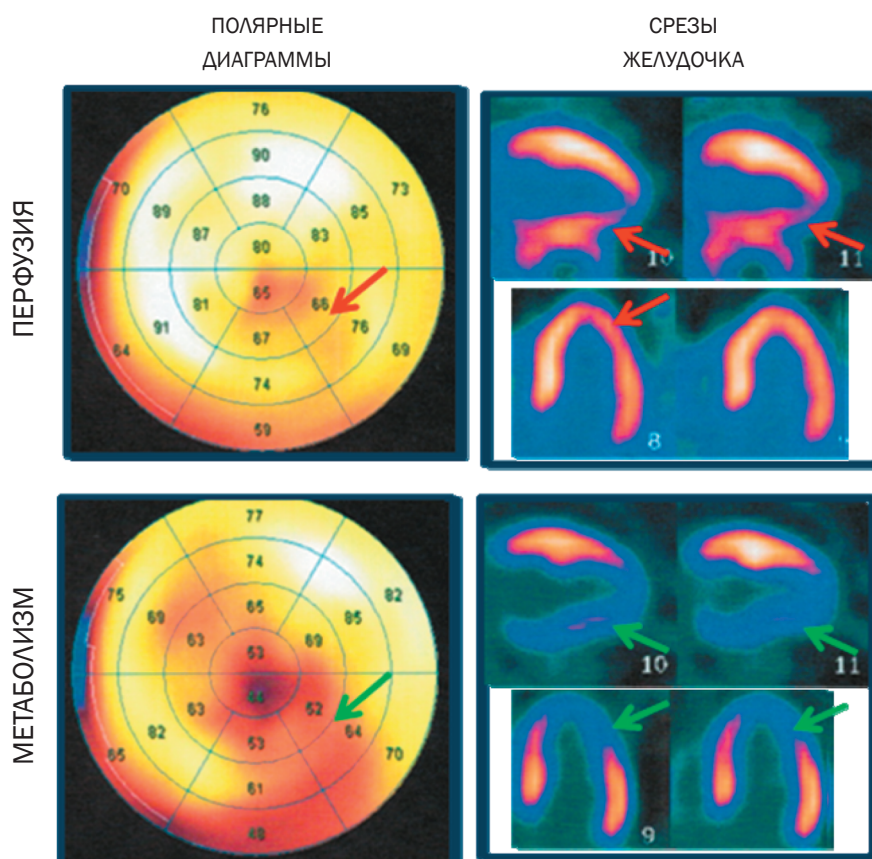
По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) миокарда (рис. 2), ЛЖ не увеличен в размерах, полость его не расширена. При оценке перфузии ЛЖ отмечается умеренное снижение накопления <sup>13</sup>N-аммония в области задней стенки ЛЖ (преимущественно в верхушечных сегментах). При оценке метаболизма миокарда ЛЖ в зоне сниженной перфузии отмечаются следующие особенности включения <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозы (ФДГ): по задней стенке и прилегающим отделам верхушки отмечается снижение накопления на 50–60% от максимума. В данном случае метаболизм ниже перфузии, что трактуется как обратное перфузионно-метаболическое несоответствие. По результатам ПЭТ миокарда можно заключить, что выявлены перфузионно-метаболические признаки локальных рубцовых изменений с жизнеспособным миокардом в области верхушечных сегментов задней стенки ЛЖ площадью 7–9%. Данных за аневризму ЛЖ не получено. Установлено наличие больших зон станированного миокарда.

### Тактика лечения

С учетом клиники ранней постинфарктной стенокардии у больного ИМпСТ, множественного поражения коронарных артерий со стенозом ствола ЛКА, окклюзией ПКА,



**Рис. 1.** Коронароангиограммы левой (А) и правой (Б) коронарных артерий: А. Правая косая проекция. Выявлен гемодинамически значимый стеноз дистальной трети ствола левой коронарной артерии, критический стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии в проксимальной трети, стеноз огибающей ветви сразу ниже отхождения ветви тупого края, стеноз ветви тупого края в устье; Б. Левая косая проекция. Выявлена окклюзия правой коронарной артерии в средней трети



**Рис. 2.** Позитронно-эмиссионная томография с  $^{13}\text{N}$ -аммонием и  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой: диагностика жизнеспособности миокарда у больного в подостром периоде инфаркта миокарда

Умеренное снижение перфузии (исследование с  $^{13}\text{N}$ -аммонием) отмечается в области верхушки и прилегающих отделов задней стенки левого желудочка (указано красной стрелкой на полярной диаграмме и срезах желудочка). В этих же сегментах прослеживается более существенное по сравнению с перфузией снижение метаболизма (указано зеленой стрелкой). Значимое снижением метаболизма при умеренном снижении или нормальном уровне перфузии является признаком станированного миокарда.



а также в связи с наличием протяженной зоны станированного миокарда по данным ПЭТ, отсутствием аневризмы на момент исследования, нов связи с угрозой развития и несмотря на ранний период развития инфаркта миокарда решено выполнить срочную операцию малоинвазивной реваскуляризации миокарда (МИРМ) на работающем сердце через срединную стернотомию.

На следующий день после поступления пациенту была выполнена операция МИРМ с маммарокоронарным шунтированием ПМЖВ в средней и дистальной трети с наложением анастомоза snake и аортокоронарным шунтированием ЗМЖВ ПКА, ЗБВ ПКА и ВТК также с наложением анастомозов snake. Операция выполнена по стандартной методике, прошла без осложнений.

Послеоперационный период также протекал без осложнений. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 8-е сутки после операции без клинических и объективных признаков коронарной недостаточности. По данным эхокардиографии при выписке полость ЛЖ не расширена, ФВ ЛЖ – 58%. Зон нарушения локальной сократимости не отмечено. Эхокардиографических признаков послеоперационных осложнений не выявлено.

## Заключение

Таким образом, хотелось бы отметить, что операция малоинвазивной реваскуляризации миокарда является эффективным и безопасным методом реваскуляризации миокарда при множественном критическом поражении коронарных артерий у больных в подостром периоде инфаркта миокарда при стабильной гемодинамике и объективно подтвержденном жизнеспособном миокарде в зоне нарушенного кровоснабжения миокарда. Для оценки жизнеспособности миокарда в такой ситуации целесообразно использовать комбинацию диагностических пособий в виде эхокардиографии, особенно в сочетании с медикаментозными пробами (нитроглицерин и др.), ПЭТ миокарда с оценкой его перфузии и жизнеспособности в покое, а также левой вентрикулографии или альтернативных современных методов оценки морфологии и функции сердца (МРТ, КТ). Мы считаем, что такой подход позволяет не только снять угрозу развития рецидива инфаркта миокарда, но и избежать утяжеления повреждения миокарда на фоне хронической коронарной недостаточности с формированием глубокого рубца, а в тяжелом случае и аневризмы ЛЖ.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», Москва:

**Ключников Иван Вячеславович** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения хирургического лечения ИБС и малоинвазивной коронарной хирургии

E-mail: kivdoc@mail.ru

**Мерзляков Вадим Юрьевич** – доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургического лечения ИБС и малоинвазивной коронарной хирургии

E-mail: nivada65@mail.ru

**Шурупова Ирина Владимировна** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела ядерной диагностики

E-mail: iffdoc@mail.ru

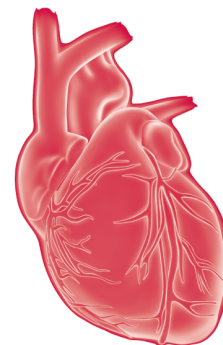
**Гордеева Анна Анатольевна** – кандидат медицинских наук, врач группы УЗИ сердечно-сосудистой и органной патологии

E-mail: anna-gord@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Работников В.С., Алесян Б.Г. и др. Острый коронарный синдром. Возможности диагностики и лечения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004.
2. Лукьянова Ю.В., Макарычева О.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Эффективность первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, проведенного при позднем (позднее 12 часов) поступлении в стационар // Креатив. кардиология. 2011. № 2. С. 37–41.
3. Показания к реваскуляризации // Российский согласительный документ. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2011.
4. Abbate F., Bussani R., Biondi-Zoccai G.G. et al. Persistent infarct-related artery occlusion is associated with an increased myocardial apoptosis at postmortem examination in humans late after an acute myocardial infarction // Circulation. 2002. Vol. 106. P. 1051–1054.
5. Heusch G., Schulz R., Rahimtoola S.H. Myocardial hibernation: a delicate balance // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2005. Vol. 288. P. H984–H999.
6. Chen C., Ma L., Linfert D.R., Lai T. et al. Myocardial cell death and apoptosis in hibernating myocardium // J. Am. Coll. Cardiol. 1997. Vol. 30, N 5. P. 1407–1412.
7. Ishikawa K., Ladage D., Takewa Y., Yaniz E. et al. Development of a preclinical model of ischemic cardiomyopathy in swine // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2011. Vol. 301, N 2. P. H530–H537.

# Рецидив феохромоцитомы вненадпочечниковой локализации



**А.М. Намитоков<sup>1</sup>,  
К.В. Скалецкий<sup>1</sup>,  
М.Х. Лепшокова<sup>1</sup>,  
А.П. Богдан<sup>1</sup>,  
В.С. Бабаян<sup>2</sup>,  
З.Г. Татаринцева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар  
<sup>2</sup>МБУЗ «Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

Согласно литературным данным, диагноз феохромоцитомы устанавливается посмертно в 30–60% случаев с наиболее частой локализацией в надпочечниках. После хирургического лечения рецидивы опухоли достаточно редки и не достигают 10%. Как правило, рецидив феохромоцитомы развивается после вмешательства на множественных эктопированных опухолях либо при органосохраняющих операциях на надпочечнике, в связи с чем «золотым стандартом» лечения является адrenaлэктомия с опухолью. Приводится описание случая феохромоцитомы вненадпочечниковой локализации, возникшей спустя несколько лет после успешной левосторонней адrenaлэктомии и послужившей фоном для нескольких сердечно-сосудистых катастроф, потенциально предотвратимых при своевременной диагностике заболевания.

**Ключевые слова:**  
феохромоцитома, рецидив, опухоль Цукеркандля, вненадпочечниковая локализация, инфаркт миокарда, инсульт

## Recurrence of pheochromocytoma extraadrenal localization

*A. M. Namitokov<sup>1</sup>, K. V. Skaletsky<sup>1</sup>,  
M. Kh. Lepshokova<sup>1</sup>,  
A. P. Bogdan<sup>1</sup>, V. S. Babayan<sup>2</sup>,  
Z. G. Tatarintseva<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Research Institute – Regional Clinical Hospital N 1 named after prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar  
<sup>2</sup>Krasnodar City Clinical Emergency Hospital

Based on published data, the diagnosis of pheochromocytoma is established posthumously in 30–60% of cases, with the most frequent localization in the adrenals. There are rare recurrences of tumors after the surgical treatment and do not exceed 10%. As a rule, pheochromocytoma recurrence develops after surgery on multiple ectopic tumors or with organ preservation surgery on the adrenals. Therefore, the standard of treatment is adrenalectomy. This case report of pheochromocytoma extraadrenal localization occurred several years after successful left-sided adrenalectomy, and served as the background for several cardiovascular events potentially preventable by timely diagnostic.

**Keywords:**  
pheochromocytoma, recurrence, Zuckerkandl tumor, extraadrenal localization, myocardial infarction, stroke

**Ф**еохромоцитома – опухоль из хромоаффинной ткани, продуцирующая катехоламины. Она относится к редким причинам вторичной артериальной гипертензии – на нее приходится 0,2–0,4% всех случаев повышения артериального давления (АД) [1]. Примерно у трети больных обнаруживаются генетические мутации, передающиеся по аутосомно-доминантному типу и отвечающие за фенотипическую реализацию феохромоцитом [2]. По своей морфологии феохромоцитомы бывают доброкачественными и злокачественными (около 10% случаев) со способностью к метастазированию.

Большая часть опухолей (80%) имеет надпочечниковую локализацию. Вненадпочечниковые формы чаще обнаруживаются в брюшной полости парааортально, из них наиболее распространена опухоль, исходящая симпатической ткани в области отхождения нижней брыжеечной артерии – опухоль Цукеркандля. Диагностика основана на обнаружении высокой концентрации катехоламинов или их метаболитов в плазме крови или моче. Наиболее частыми причинами смерти больных являются сердечно-сосудистые последствия гиперкатехоламинемии – инфаркт миокарда, инсульт. После успешно проведенного



хирургического лечения рецидив опухоли встречается достаточно редко и обусловлен либо нерадикальностью оперативного лечения, либо метастазированием.

В качестве примера разнообразия течения данного заболевания и его опасных последствий мы приводим случай рецидива феохромоцитомы внепочечниковой локализации, возникшего через несколько лет после хирургического лечения надпочечниковой опухоли. По своей сути данный рецидив является ложным, так как наиболее вероятно связан не с метастазированием, а с метакронным ростом генетически детерминированной опухоли.

*Пациентка Т.*, 62 лет, доставлена в приемное отделение стационара бригадой скорой медицинской помощи в тяжелом состоянии, афазии.

Из анамнеза заболевания, собранного со слов мужа, известно, что в течение 10 лет пациентку беспокоили давящие боли за грудиной при физической нагрузке. 19 июля 2012 г. перенесла Q-позитивный инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка. После курса стационарного лечения боли описанного характера беспокоили редко (3–4 раза в месяц), купировала их приемом нитроглицерина. Повышение АД в течение 25 лет с частыми гипертоническими кризами, максимально до 250/160 мм рт.ст., адаптирована к 130–140/80–90 мм рт.ст. Регулярно принимала эналаприл 20 мг/сут, карведилол 50 мг/сут, кардиомагнил 75 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут. Настоящее ухудшение состояния с 4 часов утра 16 мая 2014 г. Со слов мужа, у пациентки развились выраженное психоэмоциональное возбуждение, чувство страха смерти, беспокоили давящие боли за грудиной, сердцебиение, слабость в правых конечностях. АД – 220/150 мм рт.ст. Самостоятельно приняла каптоприл, нифедипин. Через 1 ч возникли нарушение речи и выраженная слабость. Вызвана бригада скорой медицинской помощи. При осмотре АД – 100/60 мм рт.ст., моторная афазия, бледные кожные покровы, тахипноэ. Доставлена в стационар.

В анамнезе жизни обращает на себя внимание перенесенный в 2001 г. инсульт с левосторонним периферическим прозопарезом, левосторонним центральным гемипарезом с сенсорными нарушениями. Также известно, что больная с 2000 г. страдает сахарным диабетом типа 2 и ранее курила в течение 10 лет по 15 сигарет в день. В 1999 г. перенесла оперативное вмешательство по поводу феохромоцитомы в объеме левосторонней адреналэктомии.

Объективно при поступлении больная продуктивному контакту не доступна ввиду моторной афазии. Кожный покров бледный. Тоны сердца при аускультации глухие, ритмичные, тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 105 в минуту, систолический шум на верхушке. В легких дыхание везикулярное, ослабленное, разнокалиберные влажные хрипы до уровня середины лопаток с обеих сторон, частота дыханий 27 в минуту, сатурация кислорода в крови на воздухе – 56%. Отеков нет. В неврологическом статусе: зрачки круглые, 3 мм, D=S, фото-реакции живые, чувствительность снижена слева, лицо асимметрично слева, рефлексы орального автоматизма положительные, тонус мышц повышен (пирамидный тип) слева, мышечная сила в руках: справа – 4 балла, слева – 0

баллов, в ногах: справа – 4 балла, слева – 0 баллов. Патологический двусторонний нистагм.

Учитывая наличие выраженной дыхательной недостаточности на фоне отека легких, реаниматолог приемного отделения выполнил интубацию трахеи. Начата искусственная вентиляция легких.

На ЭКГ при поступлении: синусовый ритм с ЧСС 82 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца, рубцовые изменения миокарда нижней стенки и нарушение реполяризации передней стенки левого желудочка в виде отрицательных зубцов T.

По данным компьютерной томографии (КТ) признаков ишемии головного мозга не выявлено, имеются признаки энцефалопатии и КТ-картина отека легких.

При проведении ЭхоКГ фракция выброса ЛЖ составила 28%, толщина стенок ЛЖ – 10 мм, имелась гипокинезия с участками акинеза задней, нижней стенок, средних и верхушечных сегментов передней, переднеперегородочной области ЛЖ. В полостях сердца признаки стагнации форменных элементов крови. Регургитация на митральном клапане выраженная, на аортальном отсутствовала, на трикуспидальном – умеренная. Аорта не расширена. Систолическое давление легочной артерии – 30 мм рт.ст. В полости перикарда значимого количества жидкости нет.

При лабораторном обследовании выявлены повышения уровней тропонина I до 8,93 нг/мл, КФК-МВ до 51 Ед/л.

Учитывая полученные данные и наличие отека легких, выполнена коронароангиография (КАГ). Ствол левой коронарной артерии (ЛКА) проходим. Передняя нисходящая артерия: критический стеноз в проксимальном отделе, окклюзирована в среднем отделе, дистальное русло заполняется по коллатералям из ЛКА, критический стеноз в дистальном отделе, критический устьевой стеноз септальной ветви. Огибающая артерия: окклюзия на границе проксимального и среднего отделов, дистальное русло заполняется по коллатералям из ЛКА. Правая коронарная артерия (ПКА): окклюзирована в проксимальном отделе, дистальное русло заполняется по коллатералям из ЛКА и слабо из проксимальной ПКА. Выраженные диффузные изменения дистального коронарного русла (рис. 1 и 2).

Учитывая многоуровневое, многососудистое поражение коронарных артерий и выраженное изменение дистального русла, принято решение о консервативном ведении пациентки.

Ввиду наличия в анамнезе левосторонней адреналэктомии по поводу феохромоцитомы и имеющегося кризового течения артериальной гипертензии выполнен анализ крови на содержание метанефрина и норметанефрина, по данным которого получено: метанефрин 115,6 пг/мл (норма 0–120 пг/мл), норметанефрин более 3400 пг/мл (норма 0–200 пг/мл). Изолированное повышение уровня норметанефрина свидетельствует о внепочечниковой локализации нейроэндокринной опухоли [3]. Выполнено УЗИ органов брюшной полости, по данным которого выявлены округлые образования пониженной эхо-плотности диффузно-неоднородной структуры 34×54×38 и 43×24×27 мм парааортально в области эпигастрия,

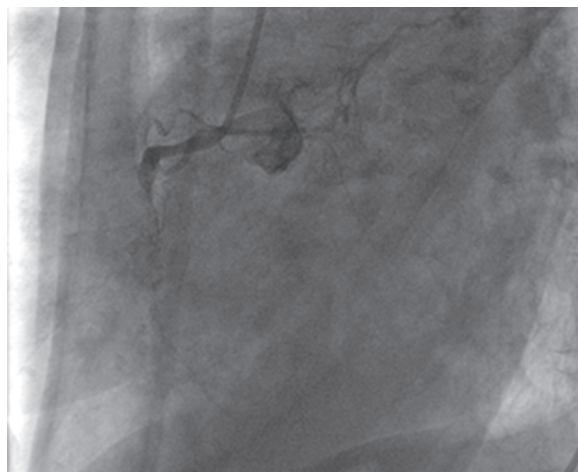


Рис. 1. Коронарограмма левой коронарной артерии

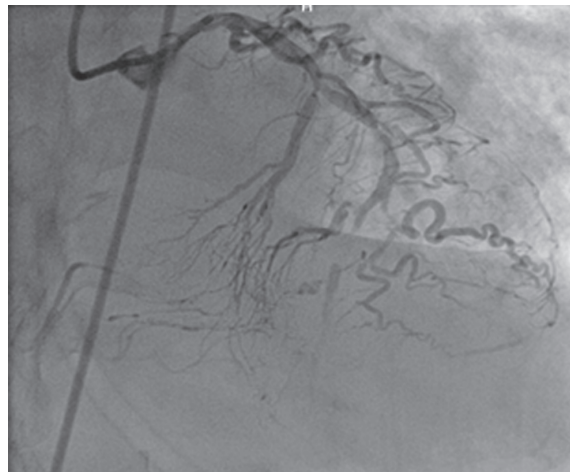


Рис. 2. Коронарограмма правой коронарной артерии

в проекции бифуркации аорты обнаружено аналогичное образование 18×12 мм.

С целью уточнения распространенности процесса была выполнена КТ органов брюшной полости с контрастированием: парааортально слева от уровня нижнего края тела L<sub>1</sub> до уровня верхнего края тела позвонка L<sub>4</sub> определяются конгломераты объемных образований с четкими неровными контурами размерами 39×42×95 мм, неравномерно и интенсивно накапливающие контрастный препарат, в центральных участках зоны пониженной жидкостной плотности (рис. 3).

Аналогичный конгломерат располагается от уровня бифуркации аорты до уровня верхнего края L<sub>5</sub> с размерами 14×22×28 мм (рис. 4).

Таким образом, выявлена забрюшинная локализация внеадренальной опухоли (опухоль Цукеркандля), гормональная активность которой послужила причиной развития гипертонического криза, приведшего к развитию острого нарушения мозгового кровообращения и инфаркта миокарда (ИМ) на фоне имеющегося тяжелого коронарного атеросклероза.

Пациентке была назначена терапия α-адреноблокаторами с последующим присоединением β-адрено-

блокаторов [4]. Также проводилась стандартная терапия ишемической болезни сердца (ИБС) и нейрометаболическая терапия. На фоне проводимого лечения состояние больной стабилизировалось, частично регрессировала неврологическая симптоматика. За время нахождения в клинике кризового течения артериальной гипертонии не наблюдалось. Больная была консультирована хирургом, запланировано проведение оперативного лечения феохромоцитомы после стабилизации течения ИБС.

Данный клинический случай описан, для того чтобы привлечь внимание практикующих врачей к **проблемам гиподиагностики симптоматической артериальной гипертонии**, что может послужить фоном для таких грозных осложнений, как нарушение мозгового кровообращения и ИМ. Как правило, симптоматическая артериальная гипертония чаще развивается и диагностируется у лиц молодого возраста. Однако не стоит забывать, что и у пациентов среднего и пожилого возраста также возможен, хотя достаточно редко, рост катехоламинсекретирующих опухолей (в том числе внеадренальной локализации), особенно уже имеющих указание в анамнезе на феохромоцитому.

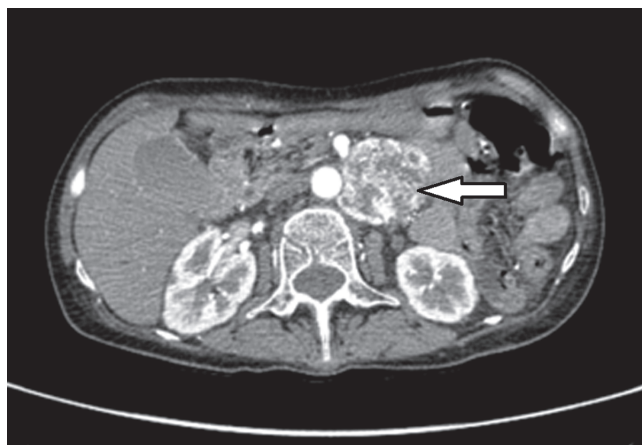


Рис. 3. КТ-скан с изображением опухоли от уровня нижнего края тела позвонка L<sub>1</sub> до уровня верхнего края тела позвонка L<sub>4</sub>

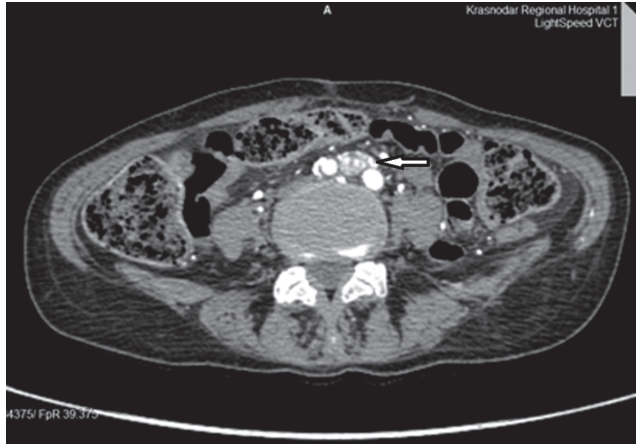


Рис. 4. КТ-скан с изображением опухоли на уровне бифуркации аорты



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар:

**Намитоков Алим Муратович** – врач-кардиолог

E-mail: apakella@mail.ru

**Скалецкий Константин Владимирович** – врач-кардиолог

**Лепшокова Марина Халисовна** – врач-кардиолог

**Богдан Александр Петрович** – врач-кардиохирург

**Татаринцева Зоя Геннадиевна** – врач-кардиолог, заведующая кардиологическим отделением № 4

**Бабаян Вардан Самвелович** – врач терапевт-кардиолог МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Краснодар

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кэм А.Дж., Люшер Т.Ф., Серруис П.В. Болезни сердца и сосудов. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1480 с.
2. Бельцевич Д.Г. Особенности обследования и ведения больных с феохромоцитомой // Междунар. эндокринолог. журн. 2010. № 6(30).
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология : нац. рук. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1072 с.
4. Терещенко С.Н., Плавунин Н.Ф. Гипертонические кризы. М. : МЕДпресс-информ, 2011. 208 с.



## Международное общество холтеровского мониторинга и неинвазивной электрокардиологии – International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE)

ISHNE было создано в 1984 г. усилиями мировых экспертов по неинвазивной электрокардиологии для изучения и разработки методов лечения нарушений сердечного ритма, ишемии миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Целями создания ISHNE являются развитие и продвижение неинвазивной электрокардиологии во всех ее аспектах, а также организация непрерывного обучения врачей, ученых и общественности в целом для изучения методов неинвазивной электрокардиологии.

### Сферы деятельности ISHNE

Деятельность общества посвящена диагностике и лечению всех форм сердечно-сосудистых заболеваний, для исследования которых используются методы неинвазивной электрокардиологии.

Содействие фундаментальным, клиническим и популяционным исследованиям.

Проведение форумов для представления и обсуждения фундаментальных, клинических и популяционных исследований.

Совершенствование системы образования и подготовки врачей, техников, медсестер и других медицинских работников с помощью специальных программ, публикаций и иных возможностей в этой области.

Разработка мер первичной и вторичной профилактики внезапной смерти и заболеваемости другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Взаимодействие с правительством, частными предпринимателями и работниками здравоохранения в целях содействия созданию программ улучшения качества жизни пациентов.

Работа в направлении повышения качества и продолжительности жизни пациентов с высоким риском внезапной смерти, постренимационным синдромом и другими состояниями, связанными с деятельностью общества.

Особое внимание ISHNE уделяется исследованиям в области 12-канальной ЭКГ, нагрузочных тестов, холте-

ровского мониторинга ЭКГ, усредненных сигналов, дисперсии процессов реполяризации, альтернации зубца T, наружной дефибрилляции сердца, телемедицины, а также достижениям в диагностике и лечении аритмии и ишемии.

Общество активно функционирует более чем в 30 странах, в том числе в Российской Федерации, и способствует развитию кардиологии благодаря обучающим программам, стажировкам и присуждению научных премий. Врачам и исследователям предлагается принять участие в клинических и научно-исследовательских аспектах неинвазивной электрокардиологии.

Основное мероприятие ISHNE – международное биеннале: Международный конгресс, который проводится каждые два года в разных странах мира (Лион – 2015 г., Тимисоара – 2013 г., Москва – 2011 г., Япония – 2009 г.; Греция – 2007 г.; Польша – 2005 г. и т.д.) для представления научных докладов. Наиболее распространенные темы – ишемическая болезнь сердца, аритмии сердца, новые технологии, вариабельность сердечного ритма, усредненные сигналы, а также медикаментозная терапия и девайсы в проблеме внезапной смерти, ХСН.

Образовательные программы – важные международные образовательные мероприятия, проводимые ежегодно, организуются главным образом основными всемирными кардиологическими сообществами: ACC, AHA, ESC, Cardiosim и ISHNE. Кроме того, проводятся местные образовательные мероприятия, а также организуются всемирные виртуальные симпозиумы.

Журнал «Annals of Noninvasive Electrocardiology» является официальным журналом ISHNE, он издается ежеквартально с рецензируемыми работами и самой последней информацией о новых достижениях в диагностике и терапии аритмий сердца, а также в области неинвазивной электрокардиологии.

Членство открыто для всех квалифицированных врачей и ученых, практикующих в областях, связанных с деятельностью ISHNE.

Сайт общества – [www.ishne.org](http://www.ishne.org).

22–25 сентября 2015 г.

Москва, Россия

<http://cardiocongress.ru/?lang=ru>

### РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ–2015

#### Научная программа конгресса:

- Совершенствование кардиологической помощи.
- Фундаментальные исследования.
- Новые медицинские технологии.
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний.
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы.
- Патология малого круга кровообращения.
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания.
- Коморбидные состояния в кардиологии.
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии.
- Интервенционная кардиология.
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Трансплантация сердца.
- Проблемы реабилитации кардиологических больных.
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
- Организация сестринского дела.

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

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

Полная научная программа будет размещена на сайте РКО [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru) и на официальном сайте конгресса: [www.cardiocongress.ru](http://www.cardiocongress.ru) за 2 месяца до начала конгресса.

20–22 ноября 2015 г.

Стамбул, Турция

<http://www.worldechoistanbul.org/>

### XXI ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЭХОКАРДИОГРАФИИ И КАРДИОЛОГИИ (XXI WORLD CONGRESS OF ECHOCARDIOGRAPHY AND CARDIOLOGY)

#### Научная программа конгресса:

- 3–4D-эхокардиография.
- Эхокардиографическая оценка скорости деформации миокарда.
- Стресс-эхокардиография.
- Чреспищеводная эхокардиография.
- Ишемическая болезнь сердца.
- Пороки клапана сердца.
- Сердечная недостаточность.
- Врожденный порок сердца.
- Аортальный порок сердца.
- Легочная гипертензия.
- Фибрилляция предсердий.
- Кардиомиопатии.
- Перикардит.
- Кардиоэмболический инсульт.
- Взаимодействия сердца и мозга.

25–26 ноября 2015 г.

Москва, Россия

<http://www.cardioweb.ru/conferentions/item/532-viii-vserossijskij-forum-voprosy-neotlozhnoj-kardiologii-2015>

### VIII ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ «ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ–2015»

#### Основные вопросы форума:

- Организационные вопросы оказания неотложной кардиологической помощи.
- Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST.
- Возможности фармакоинвазивной стратегии в лечении больных ОИМ.
- Возможности интервенционной кардиологии в лечении острого коронарного синдрома.
- Хирургическое лечение острого коронарного синдрома.
- Жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости сердца.
- Проблемы гипертонических кризов в России. Неотложные состояния при артериальной гипертензии.
- Острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, вспомогательное кровообращение.
- Внезапная сердечная смерть.



- Сердечно-легочная реанимация.
- Тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии.
- Современные подходы к эффективной и безопасной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в кардиологии.
- Легочная гипертензия.
- Биомаркеры в неотложной кардиологии.
- Эпидемиология и профилактика неотложных состояний в кардиологии.
- Регистр острых коронарных синдромов.

В рамках форума состоится заседание профильной комиссии по кардиологии, главных внештатных специалистов-кардиологов субъектов РФ.





## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение» просит соблюдать следующие правила оформления публикаций:

- **Представленные в работе (статье) данные** должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей. Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.
- **Статья должна иметь сопроводительное письмо** (на бланке, заверенное печатью), подписанное руководителем учреждения, в котором была выполнена работа или его заместителем. В письме должно быть указано, что материал статьи публикуется впервые
- **Статью** (текстовый редактор Word, шрифт Times, кегль 12, интервал 1,5) и отсканированное сопроводительное письмо можно отправить по электронной почте (myahar@geotar.ru), уведомив об этом редакцию. Каждый файл должен быть проверен на отсутствие вирусов
- **На титульной странице** указывается: название статьи (не допускается употребление сокращений в названии статьи) на русском и английском языке; полностью – фамилия, имя, отчество (фамилии) на русском и английском языке; должность, ученая степень, ученое звание каждого автора (авторов); принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению; e-mail каждого автора (если таковых не имеется, указывается e-mail учреждений); полное название учреждений (на русском и английском языке), адреса и телефоны, на базе которых выполнено исследование; инициалы и фамилия руководителя кафедры, клиники, отдела, лаборатории; подписи всех авторов. *Редакция журнала настоятельно рекомендует авторам при написании своей фамилии (и названия учреждения, т.е. места работы) на английском языке использовать тот вариант, который уже включен в российские и зарубежные базы данных. При различном написании фамилии корректное цитирование ваших работ невозможно.*
- 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 аннотацию (резюме) на русском и английском языке, в которой необходимо отразить основные идеи статьи, кратко назвать материал, методы и результаты исследования, а также ключевые слова на русском и английском языке.
- **Объем статей:** не более 15 страниц – для оригинальной, 20 – для лекции или обзора литературы, 7 – для описания клинического наблюдения. В основной части оригинальной статьи должны быть выделены разделы «Материал и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение».
- **Смысловые выделения** делаются полужирным шрифтом или курсивом.
- **Единицы измерения** даются в системе СИ. Употребление в публикации необщепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы.
- **При описании лекарственных препаратов** должно быть указано международное непатентованное наименование (МНН). Все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. При упоминании лечебно-диагностической аппаратуры необходимо указать название фирмы и страну-производителя.
- **Графики, диаграммы** должны быть только черно-белыми! Предоставляются либо отдельным файлом в векторном виде в формате eps (шрифты – в кривых), либо созданными в программе Word (использование текстур и художественных заливок не допускается). Фотографии, рисунки, рентгенограммы (только черно-белые!) предоставляются отдельным файлом в формате tiff. Размер изображения в предоставляемом файле должен быть равен его окончательному физическому размеру (в миллиметрах), разрешение – 300 dpi. Цветные иллюстрации и диаграммы, а также их экранные копии в работу не принимаются. Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации. Чертежи, диаграммы и таблицы должны иметь принтерную распечатку.
- **Библиографические ссылки** в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках в соответствии с приложенным списком литературы, в котором авторы перечисляются по мере упоминания в тексте. В список литературы не включаются неопубликованные работы и учебники. При ссылке на диссертационную работу указывается только автореферат данной диссертации. Автор несет ответственность за правильность данных, приведенных в указателе литературы.
- 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 научно-практической конференции «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. дис. ... 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. P. 112–3. (in Russian)

*Диссертация:*

Aganov A.G. Surgical treatment of complicated trauma of the lower thoracic and lumbar spine: Diss. Moscow, 1983: 96–9. (in Russian)

*Обращаем внимание: при транслитерации необходимой информации используйте сайт <http://ru.translit.net>, раздел BGN.*

**Статьи, оформленные не по данным правилам, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.**

**Плата за публикации рукописей не взимается.**

Статьи отправлять по электронному адресу: [myahar@geotar.ru](mailto:myahar@geotar.ru), в теме письма указывать «в редакцию журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение».

#### **ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

Каждому автору нашего журнала необходимо зарегистрироваться на сайте ORCID (Open Researcher and Contributor ID) – Открытой системы индексов ученых и исследователей (регистрация бесплатная).

Вместо того чтобы заполнять личные данные в бесчисленных электронных формах, связанных с изданием статей или с получением грантов, исследователь может просто ввести свой ORCID-номер – различные поля будут заполнены автоматически, используя данные из баз статей, цитирования, грантов и контактную информацию.

ORCID помогает различать авторов с одинаковым именем.

ORCID решает проблему разного написания ФИО авторов – ваши данные всегда можно уточнить на ORCID, таким образом ваш личный индекс цитирования повышается.





**КОНСУЛЬТАНТ ВРАЧА**  
Электронная медицинская библиотека

Электронная библиотека

Учебные модули

Новости медицины

[ВЫХОД](#)

шрифт: Aa Aa Aa в избранное: ★

Вся библиотека

Клинические рекомендации

Национальные руководства

Монографии

Пациентам

Еще >>>

Электронная медицинская библиотека "Консультант врача"

найти

только в Электронная медицинская библиотека "Консультант врача"

[расширенный поиск](#) [показать все](#) [избранное](#) [вернуться к результату поиска](#)

## Главная



### Путин обсудил с министрами модернизацию здравоохранения

На совещании, посвященном исполнению поручений президента по развитию здравоохранения, прошедшем в Кремле 20 февраля, президент РФ Владимир Путин вновь подчеркнул важность мер по структурной модернизации здравоохранения, которые направлены на сокращение избыточных издержек и, как следствие, должны привести к повышению качества и доступности медицинских услуг для населения, сообщается на официальном сайте президента России. Президент напомнил...

## Специальности

Акушерство и гинекология  
Аллергология и иммунология  
Анестезиология и реаниматология  
Гастроэнтерология и гепатология  
Гематология и трансфузиология  
Генетика  
Гериатрия  
Гигиена  
Дерматовенерология  
Детская хирургия  
Диетология  
Инфекционные болезни  
Кардиология  
Клиническая лабораторная диагностика  
Клиническая фармакология  
Колопроктология  
Лечебная физкультура и спортивная медицина  
Медицина катастроф  
Неврология  
Нейрохирургия  
Неонатология  
Нефрология  
Общественные медицинские вопросы  
Онкология, лучевая терапия  
Организация здравоохранения и общественное здоровье  
Оториноларингология  
Офтальмология  
Патологическая анатомия  
Педиатрия  
Профпатология

## Россия




**На Урале внутриутробно прооперировали плод с пороком сердца**

## Мир




**Новые программы для смартфонов помогут в работе лабораторий и реальных врачей**


## Вы читали

 [читать](#)

Общественное здоровье и здравоохранение: учебник / Лисицын Ю.П. - 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 512 с.

 [читать](#)

Анатомия по Пирогову (Атлас анатомии человека). В трех томах. - Т. 2. Голова. Шея / В.В. Шилкин, В.И. Филимонов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 736 с.: ил.

 [читать](#)

Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 1072 с.

 [читать](#)

[КАРДИОЛОГИЯ](#) [читать](#)

 [читать](#)

**Рекомендации** — обновлённые клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине, по более чем 500 заболеваниям и синдромам. Более 50 национальных руководств охватывают все основные медицинские специальности и дают всю базовую информацию для НМО.

**Справочники** — независимая и достоверная информация о более чем 2500 лекарственных средств по международным непатентованным наименованиям (около 17 тыс. торговых наименований), энциклопедический словарь на более чем 100 тыс. терминов, десятки атласов, более 200 руководств для врачей, более 100 избранных учебников и учебных пособий.

**Пациентам** — свыше 1000 памяток для пациентов по заболеваниям и приёму лекарственных препаратов, полные текстовые и мультимедийные материалы десятков брошюр «Школа здоровья».

**Новости** — ежедневно добавляются все актуальные медицинские новости, обзоры более чем 100 ведущих международных журналов, анонсы всех предстоящих конференций и отчёты о наиболее интересных событиях.

115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4, (495) 921-39-07, info@geotar.ru