

# КАРДИОЛОГИЯ

Е Ж Е М Е С Я Ч Н Ы Й   Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й   Ж У Р Н А Л

## KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y   J O U R N A L

## 2'2016

## Том 56

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал.

Основан в 1961 году

Учредитель журнала

Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг»

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117420, Москва,  
ул. Профсоюзная, д. 57, подъезд 3  
Тел. (факс): (495) 332-02-47,  
(моб. тел.) 8-926-203-82-02  
E-mail: kruglova@bionika-media.ru,  
kruglova-cardio@mail.ru,  
www.cardio-journal.ru

Зав. редакцией: Круглова И.М.

Научные редакторы:

Лякишев А.А., Савина Н.М., Явелов И.С.

#### ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Бионика Медиа»

Адрес для корреспонденции:

117420, Москва,  
ул. Профсоюзная, д. 57, подъезд 3  
www.idbionika.ru

Председатель Совета директоров:

И.Г. Красивская

Генеральный директор: Д.А. Огурцов

#### Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»

Директор по продажам:

Милоянина В.В.

Руководитель отдела рекламы:

Корнеев А.С.

Менеджеры отдела рекламы:

Кочеткова И.Л.

Тел.: (495) 786-25-57

E-mail: kochetkova@bionika-media.ru

Отдел по работе с рекламными агентствами:

E-mail: ra@bionika-media.ru

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 332-02-63; 332-02-68

E-mail: subscription@bionika-media.ru

#### Отдел дизайна и верстки:

Григорьева М.Н., Полякова М.И.,

Панова И.А., Смирнов А.И.

Индекс 71440

Для индивидуальных подписчиков

Индекс 71441

Для предприятий и организаций

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Ю.Н. Беленков

Зам. гл. редактора Б.А. Сидоренко

Отв. секретарь А.А. Лякишев

М.Н. Алехин, А.В. Ардашев, Т.А. Батыралиев,  
А.П. Голиков, С.П. Голицын,  
Н.А. Грацианский, Д.А. Затейщиков, В.И. Капелько,  
Ю.А. Карпов, Ж.Д. Кобалава, М.Н. Мамедов,  
В.Ю. Мареев, Р.Г. Оганов, Н.Р. Палеев, И.В. Першуков  
Г.В. Погосова, А.В. Покровский, Л.В. Розенштраух,  
М.Я. Руда, Е.И. Соколов, В.А. Сулимов

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван)  
В.А. Азизов (Баку)  
О.Ю. Атьков (Москва)  
Ю.В. Белов (Москва)  
А.К. Джусипов (Алма-Ата)  
Д.Г. Йоселиани (Москва)  
Р.С. Карпов (Томск)  
Н.Н. Кипшидзе (Тбилиси)  
В.Н. Коваленко (Киев)  
Р.Д. Курбанов (Ташкент)  
Ю.М. Лопатин (Волгоград)  
М.И. Попович (Кишинев)  
Н.М. Савина (Москва)  
Е.И. Чазов (Москва)  
С.В. Шалаев (Тюмень)  
И.С. Явелов (Москва)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Формат 60×90 1/8. Усл. печ. л. 12. Отпечатано в ОАО «ИПК «Чувашия».

Дата выхода 29.02.2016. Тираж 5000 экз.

Адрес: 428019, г. Чебоксары, проспект И. Яковлева, 13

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя

© ООО «Бионика Медиа»

# KARDIOLOGIIA

M O N T H L Y J O U R N A L

2'2016  
Tom 56

The journal «KARDIOLOGIIA» provides information and publishing support the Ministry of Health, Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal «KARDIOLOGIIA»  
founded in 1961 year  
Scientific peer-reviewed medical journal  
The Journal is in the List  
of the leading scientific journals  
and publications  
of the Supreme Examination Board  
The journal «KARDIOLOGIIA»  
is cited and indexed:  
Web of Science и Scopus

Founder of the magazine  
Regional Public Organization  
promotion of scientific and medical  
literature «Cardiomag»

Mass media registration certificate:  
ПИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

Periodicity — 12 issues per year  
Circulation — 5 000 copies

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX):  
Impact-factor (RCI-2013) 0,883

Complete versions of all issues are published:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Archive: [www.cardio-journal.ru](http://www.cardio-journal.ru)

Reprint is possible only with permission  
of publishing house

Editorial address:  
st. Profsouznayay, 57  
117420 Moscow, Russia  
E-mail: [kruglova@bionika-media.ru](mailto:kruglova@bionika-media.ru)  
[kruglova-cardio@mail.ru](mailto:kruglova-cardio@mail.ru),  
Tel.(fax): (495) 332-02-47;  
8-926-203-82-02

Head of editorial board:  
Irina Kruglova

Scientific editors:  
Anatoly Laykishev, Nadezhda Savina,  
Igor Yavelov

Publisher: «Bionica Media»  
[www.idbionica.ru](http://www.idbionica.ru)

Chairman of the Board: Irina Krasivskaya  
General Director: D.A. Ogurtsov  
Design and imposition: Marina Grigorieva,  
Marina Polyakova, Irina Panova,  
Anton Smirnov

Subscription and distribution:  
E-mail: [subscription@bionika-media.ru](mailto:subscription@bionika-media.ru)  
Catalog PRESSA ROSSII:  
71440 — Personal, 71441 — Corporate

Editor in Chief of journal: *Yu.N. Belenkov*  
Deputy Chief Editor: *B.A. Sidorenko*  
Responsible secretarial: *A.A. Liakishev*

## EDITORIAL BOARD

M.N. Alekhin, A.V. Ardashev,  
T.A. Batyraliev (Bishkek, Kyrgyzstan),  
A.P. Golikov, S.P. Golitsyn,  
N.A. Gratsiansky, D.A. Zateyschikov, V.I. Kapelko,  
Yu.A. Karpov, Zh.D. Kobalava, M.N. Mamedov,  
V.Yu. Mareev, R.G. Oganov, N.R. Paleev, I.V. Pershukov,  
N.V. Pogosova, A.V. Pokrovsky, L.V. Rozenshtaukh,  
M.Ya. Ruda, E.I. Sokolov, V.A. Sulimov

## INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Armenia, Yerevan)  
V.A. Aziz (Baku, Azerbaijan)  
O.Yu. Atkov (Moscow, Russia)  
Y.V. Belov (Russia, Moscow)  
A.K. Dzhusipov (Kazakhstan, Almaty)  
D.G. Iosseliani (Moscow, Russia)  
R.S. Karpov (Russia, Tomsk)  
N.N. Kipshidze (Tbilisi, Georgia)  
V.N. Kovalenko Ukraine (Kiev)  
R.D. Kurbanov (Uzbekistan, Tashkent)  
Yu.M. Lopatin (Russia, Volgograd)  
M.I. Popovich (Moldova, Chisinau)  
N.M. Savina (Russia, Moscow)  
E.I. Chazov (Moscow, Russia)  
S.V. Shalaev (Russia, Moscow)  
I.S. Yavelov (Moscow, Russia)

Printed: «IPK Chuvashiya», pr. Yakovleva, 13, 428019 Cheboksary, Russia

**ИНФАРКТ МИОКАРДА**

*Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Мухоморова Н.А., Сапожников С.С., Такканд А.Г., Затеищиков Д.А.*

Чрескожные коронарные вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после догоспитального тромболитического лечения

*Зыков М.В., Макеева О.А., Голубенко М.В., Кашталап В.В., Кулиш Е.В., Быкова И.С., Калаева В.В., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л., Пузырев В.П.*

Исследование ассоциаций полиморфизмов генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний со снижением скорости клубочковой фильтрации у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

*Скибицкий В.В., Фендрикова А.В.*

Эффективность диспергируемой формы периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией в клинической практике

**ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

*Канорский С.Г., Борисенко Ю.В.*

Сравнительная оценка β-адреноблокатора и ингибитора If-каналов у больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка

**АРИТМИИ СЕРДЦА**

*Олейчук Е.Д., Кручина Т.К., Новик Г.А., Егоров Д.Ф.*

Феномен короткого интервала PQ у детей

**ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

*Марголина А.А., Груздев К.А., Лепилин М.Г., Табакьян Е.А., Имаев Т.Э., Акчурун Р.С.*

Осложнения транскатетерного протезирования аортального клапана

**РАЗНОЕ**

*Морева О.В., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Панченко Е.П.*

Факторы риска рецидива кровотечений при терапевтических значениях международного нормализованного отношения у больных, длительно получающих варфарин

*Комолятова В.Н., Макаров Л.М., Федина Н.Н., Киселева И.И., Беспорточный Д.А.*

Синкопальные состояния у юных элитных спортсменов

*Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю.*

Висцеральное ожирение как фактор риска раннего сосудистого старения

**MYOCARDIAL INFARCTION**

5 *I.S. Bessonov, V.A. Kuznetsov, I.P. Zyryanov, N.A. Muxomorova, S.S. Sapozhnikov, A.G. Takhand, D.A. Zateyshchikov*

Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction With ST-Segment Elevation After Prehospital Thrombolysis

11 *M.V. Zykov, O.A. Makeeva, M.V. Golubenko, V.V. Kashtalap, E.V. Kulish, I.S. Bykova, V.V. Kalaeva, V.N. Karetnikova, O.L. Barbarash, V.P. Puzyrev*

The Study of Associations of Polymorphisms of Candidate Gene of Cardiovascular Diseases With Reduction of Glomerular Filtration Rate in Patients With ST Segment Elevation Myocardial Infarction

**ARTERIAL HYPERTENSION**

19 *V.V. Skibitskiy, A.V. Fendrikova*

Effectiveness of Dispersible Forms of Perindipril in Patients With Uncontrolled Arterial Hypertension in Clinical Practice

**CHRONIC HEART FAILURE**

24 *S.G. Kanorsky, Y.V. Borisenko*

Comparative Evaluation of β-blockers and If-Channel Inhibitor in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction

**CARDIAC ARRHYTHMIAS**

30 *E.D. Oleichuk, T.K. Kruchina, G.A. Novik, D.F. Egorov*

The Phenomenon of Short PQ Interval in Children

**SURGICAL TREATMENT**

35 *A.A. Margolina, K.A. Gruzdev, M.G. Lepilin, E.A. Tabakyan, T.E. Imaev, R.S. Akchurin*

Complications After Transcatheter Aortic Valve Implantation

**MISCELLANEOUS**

40 *O.V. Moreva, E.S. Kropacheva, A.B. Dobrovolsky, E.V. Titaeva, E.P. Panchenko*

Risk Factors of Recurrent Bleedings at Therapeutic International Normalized Ratio in Patients on Long-Term Warfarin Therapy

47 *V.N. Komolyatova, L.M. Makarov, N.N. Fedina, I.I. Kiseleva, D.A. Besportochny*

Syncope in Young Elite Athletes

52 *M.A. Druzhilov, T.Yu. Kuznetsova*

Visceral Obesity as Risk Factor of Early Vascular Aging

**ОБЗОР****REVIEW***Савина Н.М.*

Новые доказательства эффективности и безопасности применения ривароксана в клинической практике

57 *N.M. Savina*

New Evidence of Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Routine Clinical Practice

**НЕКРОЛОГ****OBITUARY***Памяти Сулимова Виталия Андреевича*63 *Memory of Sulimov Vitaly Andreevich***ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ****PRACTICAL CARDIOLOGY****Приложение для практических врачей****SUPPLEMENT FOR PRACTISING PHYSICIANS****КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ****CLINICAL SEMINARS***Бабунашвили А.М., Нацвлишвили З.Г., Константинов Б.А.*

Непосредственные и отдаленные результаты имплантации первого в клинической практике в России металлического стента в коронарную

64 *A.M. Babunashvili, Z.G. Navtishvili, B.A. Konstantinov*

Immediate and Long-term Results of the First in Russia of IntercoronaryMetal Stent in the Coronary Artery

*Шпагина Л.А., Суровенко Т.Н., Паначева Л.А., Локтин Е.М., Кохно В.Н., Елизарьева Н.Л., Котова О.С., Руквицына А.А., Роговских В.Ю.*

Опыт применения серелаксина для лечения острой правожелудочковой недостаточности при тромбоэмболии легочной артерии в условиях острого нарушения мозгового кровообращения

68 *L.A. Shpagina, T.N. Surovenko, L.A. Panacheva, E.M. Loktin, V.N. Kohno, N.L. Elizarova, O.S. Kotova, A.A. Rukavitsina, W.Yu. Rogovskih*

Experience With Serelaksin for Acute Right Ventricular Failure due to Pulmonary Embolism in Acute Ischemic Stroke

*Фонякин А.В., Гераскина Л.А.*

Артериальная гипертония и оптимизация медикаментозной профилактики ишемического инсульта

73 *A.V. Fonyakin, L.A. Geraskina*

Arterial Hypertension and Optimization of Medication Prevention of Ischemic Stroke

*Медведев П.И., Алехин М.Н., Сидоренко Б.А.*

Диагностические возможности спекл-трекинг эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца

79 *P.I. Medvedev, M.N. Alekhin, B.A. Sidorenko*

Diagnostic Possibilities of Speckle-Tracking Echocardiography

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ****CASE REPORTS***Михель Н.Д., Соколов И.М.*

Клинический случай абсцесса головного мозга у пациента с тетрадой Фалло

85 *N.D. Michel, I.M. Sokolov*

Clinical Case of Brain Abscess in a Patient With Tetralogy Fallot

*Ардасhev А.В., Овчинников Р.С., Желяков Е.Г., Иванова А.В., Фомин Ю.Ю.*

Лечение тяжелой сердечной недостаточности, обусловленной аритмогенной кардиомиопатией, у пациента с непрерывно рецидивирующей тахикардией Кюмеля с левосторонней локализацией добавочного пути проведения

91 *A.V. Ardashev, R.S. Ovchinnikov, E.G. Zhelyakov, A.V. Ivanova, Yu.Yu. Fomin*

Clinical Case of Severe Heart Failure Treatment, Produced due to the Development of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in a Patient With Permanent Junctional Reciprocating Tachycardia (Coumel's Tachycardia) With Additional Left Lateral Accessory Pathway

## Чрескожные коронарные вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после догоспитального тромболизиса

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.5-10>

<sup>1</sup>И.С. БЕССОНОВ, <sup>1</sup>В.А. КУЗНЕЦОВ, <sup>1</sup>И.П. ЗЫРЯНОВ, <sup>1</sup>Н.А. МУСИХИНА, <sup>1</sup>С.С. САПОЖНИКОВ, <sup>1</sup>А.Г. ТАККАНД, <sup>2</sup>Д.А. ЗАТЕЙЩИКОВ

<sup>1</sup>Филиал ФГБУ НИИ кардиологии Тюменский кардиологический центр, Тюмень; <sup>2</sup>ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва

Контактная информация: Бессонов И.С. E-mail: [IvanBessnv@gmail.com](mailto:IvanBessnv@gmail.com)

Цель исследования — изучение результата чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после догоспитального тромболизиса в реальной клинической практике. С 2008 по 2013 г. 144 больным ЧКВ выполнены после догоспитального тромболизиса тенекеплазой, а 577 больным — первичные ЧКВ. Больные фармакоинвазивной группы были моложе ( $56,9 \pm 10,2$  и  $59,6 \pm 11,2$  года;  $p=0,01$ ), среди них было больше мужчин (84,7 и 72,6%;  $p=0,003$ ). Частота полной окклюзии инфаркт-связанной артерии в фармакоинвазивной группе была ниже (41,7 и 71,4%;  $p<0,001$ ). Время от начала болей до введения тромболитического препарата составило 80 (55; 172) мин, ЧКВ выполнялись через 270 (120; 540) мин после тромболизиса. В группе сравнения время от начала заболевания до поступления в стационар равнялось 120 (60; 230) мин, а время «дверь—баллон» 86 (67; 115) мин. Не выявлено различий по комбинированному показателю, включающему смерть, рецидив инфаркта и тромбоз стента, не различалась частота геморрагических осложнений в месте пункции. Выявлена независимая ассоциация основных кардиальных осложнений на госпитальном этапе с пожилым возрастом (отношение шансов — ОШ 1,05 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,02 до 1,08), наличием предшествующего инфаркта миокарда (ОШ 2,21 при 95% ДИ от 1,18 до 4,18), полной окклюзией инфаркт-связанной артерии (ОШ 4,08 при 95% ДИ от 1,86 до 8,94). Использование фармакоинвазивной стратегии не ассоциировалось со снижением частоты развития основных кардиальных осложнений (ОШ 1,25 при 95% ДИ от 0,60 до 2,60). Таким образом, в населенных пунктах, имеющих стационар, оснащенный ангиографической операционной, клинически и экономически оправдано применение первичного ЧКВ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, фармакоинвазивная стратегия, первичные чрескожные коронарные вмешательства, догоспитальный тромболизис.

## Percutaneous Coronary Intervention After Prehospital Thrombolysis in Patients With Acute ST-Elevation Myocardial Infarction

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.5-10>

<sup>1</sup>I.S. BESSONOV <sup>1</sup>V.A. KUZNETSOV, <sup>1</sup>I.P. ZYRYANOV, <sup>1</sup>N.A. MUSIKHINA, <sup>1</sup>S.S. SAPOZHNIKOV, <sup>1</sup>A.G. TAKKAND, <sup>2</sup>D.A. ZATEYSHCHIKOV

<sup>1</sup>Affiliate of the Cardiology Research Institute Cardiology Center, Tyumen, Russia; <sup>2</sup>Central State Medical Academy, President Management Department RF, Moscow, Russia

Contact information: Bessonov I.S. E-mail: [IvanBessnv@gmail.com](mailto:IvanBessnv@gmail.com)

**Purpose:** to analyze results of percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute ST-elevation myocardial infarction performed after prehospital thrombolysis in real clinical practice. **Material.** In the period from 2008 to 2013 144 and 577 patients were subjected to PCI after prehospital thrombolysis with tenecteplase (pharmacoinvasive group – PhG) and primary PCI (PPCI), respectively. **Results.** PhG compared with PPCI contained younger patients (mean age  $56.9 \pm 0.2$  and  $59.6 \pm 1.2$  years, respectively;  $p=0.01$ ), and higher portion of men (84.7 and 72.6%, respectively;  $p=0.003$ ). Frequency of complete occlusion of infarct-related artery in PhG was lower (41.7 and 71.4%, respectively;  $p<0.001$ ). Time from onset of pain to administration of a thrombolytic drug was 80 (55; 172) min, PCI was performed in 270 (120; 540) min after thrombolysis. In PPCI time from onset of symptoms to hospital admission was 120 (60; 230) min, «door-to-balloon» time — 86 (67; 115) min. There was no difference between groups in the composite outcome comprising death, recurrent infarction and stent thrombosis, as well as in frequency of bleeding complications at the puncture site. Rate of major cardiac complications during hospital stay was independently associated with elderly age (odds ratio [OR] 1.05; 95% confidence interval [CI] 1.02 to 1.08), previous myocardial infarction (OR 2.21, 95% CI 1.18 to 4.18), and total occlusion of infarct-related artery (OR 4.08, 95% CI 1.86 to 8.94). Pharmacoinvasive strategy was not associated with reduction of the incidence of major cardiac events (OR 1.25, 95% CI 0.60 to 2.60). **Conclusion.** In settlements with PCI capable hospital primary PCI is clinically and economically justified. **Key words:** myocardial infarction; pharmacoinvasive strategy; primary percutaneous coronary intervention; prehospital thrombolysis.

Key words: myocardial infarction; pharmacoinvasive strategy; primary percutaneous coronary intervention; prehospital thrombolysis.

Реперфузионное лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) — основное вмешательство, увеличивающее продолжительность жизни. Действие на выживаемость своевременной проведенной реперфузии сохраняется, по крайней мере, в течение 10 лет [1]. Проведение чрескожных

коронарных вмешательств (ЧКВ) является приоритетной стратегией реперфузии при ИМпST и характеризуется снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3]. Применение тромболитической терапии (ТЛТ) допускается в условиях, когда ЧКВ не может быть выполнено в пределах 120 мин от первого контакта с медперсоналом, а в первые 3 ч заболевания этот срок сокращается до 90 мин. Альтернативным подходом является применение так называемой фармакоинвазивной стратегии, когда при ожидаемой задержке в выполнении

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 2: 5—10

ЧКВ ему предворяется ТЛТ. В России широкое распространение получила фармакоинвазивная стратегия, когда ЧКВ выполняются после предшествующей ТЛТ [4, 5]. Все международные рекомендации, тем не менее, советуют создавать локальные протоколы ведения таких больных, учитывающие особенности конкретной местности, транспортной схемы, экономические возможности и, наконец, наличие опытного инвазивного центра.

Создание подобного протокола невозможно без проведения исследований клинической практики, которая часто оказывается весьма далекой от исследований в рамках рандомизированных исследований. Более того, в доказательной базе существуют некоторые противоречия относительно безопасности и эффективности такого подхода [6]. Поэтому целью настоящей работы явилась оценка особенностей и результатов ЧКВ у пациентов с ОИМпST после догоспитального тромболитического в клинической практике Тюмени.

## Материал и методы

Основную группу исследования составили 144 пациента (122 мужчины и 22 женщины), которым в период с 2008 по 2013 г. были выполнены ЧКВ после догоспитального тромболитического полной дозой препарата тенектеплаза.

Группу сравнения составили 577 пациентов (419 мужчин и 158 женщин), у которых за аналогичный период времени были выполнены ЧКВ без предшествующей ТЛТ (первичные ЧКВ). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Решение о выполнении ЧКВ после догоспитального тромболитического принимали через 90 мин после введения препарата в зависимости от достижения критериев реперфузии (снижение сегмента ST более чем на 50%). В отсутствие критериев реперфузии выполняли немедленные спасительные ЧКВ. При наличии критериев реперфузии выполняли ранние ЧКВ через 3–24 ч после введения тромболитического препарата. Все вмешательства до 2011 г. выполняли с использованием трансфеморального доступа, а начиная с 2011 г. — преимущественно трансрадиальным доступом (2011 г. — 77,3%, 2012 г. — 90%, 2013 г. — 99%). Все вмешательства были выполнены в Тюменском кардиологическом центре, который принимает

больных из двух административных округов города Тюмени (население 679 861 человек).

У пациентов основной группы анализировали следующие временные показатели: время от начала болевого синдрома до введения тромболитического препарата (время «боль—игла»), время от введения тромболитического препарата до выполнения ЧКВ.

У пациентов контрольной группы рассчитывали следующие временные показатели: время от начала болевого синдрома до поступления в стационар, время от поступления в стационар до раздувания баллона в коронарной артерии (время «дверь—баллон»).

У всех пациентов оценивали степень коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии по шкале TIMI. Непосредственный ангиографический успех определяли как полное (TIMI 3) восстановление коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии. При оценке результатов вмешательств анализировали следующие показатели: летальность, частоту рецидивов инфаркта миокарда (ИМ), тромбозов стентов, развития феномена *no-reflow*, который определялся как отсутствие адекватной перфузии миокарда после восстановления коронарного кровотока [7]. Кроме того, оценивали частоту развития основных кардиальных осложнений (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента) на госпитальном этапе.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических прикладных программ («SPSS Inc.», версия 17.0). Результаты представлены в виде  $M \pm SD$  при нормальном распределении; при асимметричном распределении значения представлены медианой (*Me*) с интерквартильным размахом в виде 25-го и 75-го процентилей. Распределение количественных переменных определяли с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. При сопоставлении количественных переменных при нормальном распределении использовали *t*-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, применяли непараметрический критерий Манна—Уитни. Для сопоставления качественных переменных использовали  $\chi^2$ -критерий. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Применяли многофакторный анализ — бинарный логистический регрессионный анализ.

**Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов**

Показатель	ЧКВ после догоспитального тромболитического (n=144)	Первичные ЧКВ (n=577)	p
Возраст, годы	56,9±10,2	59,6±11,2	0,01
Мужской пол	122 (84,7)	419 (72,6)	0,003
Сахарный диабет в анамнезе	19 (13,3)	100 (17,9)	0,193
Инсулинотерапия сахарного диабета	19 (13,3)	53 (9,4)	0,359
Артериальная гипертония в анамнезе	109 (76,2)	465 (83)	0,06
Хроническая почечная недостаточность	12 (8,4)	35 (6,3)	0,366
ИМ в анамнезе	27 (18,9)	93 (16,6)	0,513
Дислипидемия	141 (98,6)	538 (96,1)	0,137
Острая сердечная недостаточность (по Killip)	I	121 (90,3)	484 (90,8)
	II	8 (6)	32 (6)
	III	2 (1,5)	2 (0,4)
	IV	3 (2,2)	15 (2,8)
	передний	64 (47,8)	261 (48,6)
Локализация инфаркта миокарда	нижний	68 (50,7)	270 (50,3)
	циркулярный	2 (1,5)	12 (2,2)

*Примечание.* Здесь и в табл. 2, 3 данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или  $M \pm SD$ . ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ИМ — инфаркт миокарда.

## Результаты

При сопоставлении группы догоспитального тромболизиса и группы первичного ЧКВ выявлено, что пациенты основной группы были моложе, среди них было больше мужчин. Группы были сопоставимы по распространенности сахарного диабета, артериальной гипертензии, хронических заболеваний почек, дислипидемии и ИМ в анамнезе. Не было различий между группами по тяжести состояния пациентов при поступлении в стационар и локализации ИМ. При анализе данных ангиографии (табл. 2) не было выявлено различий по локализации инфаркт-связанной артерии, характеру поражения коронарного русла. Стенты с антипролиферативным покрытием имплантировались одинаково часто в обеих группах. Частота полной окклюзии инфаркт-связанной артерии в основной группе пациентов была статистически значимо ниже, чем у пациентов, которым выполнялись первичные ЧКВ. При этом частота использования трансрадиального доступа в сравниваемых группах статистически значимо не различалась.

При анализе временных показателей в основной группе было выявлено, что медиана времени от начала болей до введения тромболитика составила 80 (55; 172) мин, при этом ЧКВ выполнялись через 270 (120; 540) мин после тромболизиса.

В контрольной группе медиана времени от начала заболевания до поступления в стационар равнялась 120 (60; 230) мин, а время «дверь—баллон» — 86 (67; 115) мин.

При оценке госпитальных результатов вмешательства (табл. 3) не было выявлено различий по частоте непосредственного ангиографического успеха процедуры, развитию феномена *no-reflow*, тромбоза стента, смерти и рецидива ИМ. Не определялось различий и по комбинированному показателю,

включающему смерть, рецидив ИМ и тромбоз стента. При этом частота геморрагических осложнений в месте пункции не различалась в сравниваемых группах.

С использованием бинарного логистического регрессионного анализа (см. рисунок) была выявлена независимая связь между развитием основных кардиальных осложнений на госпитальном этапе и пожилым возрастом, наличием предшествующего ИМ, полной окклюзией инфаркт-связанной артерии. При этом использование фармакоинвазивной стратегии не ассоциировалось со снижением риска развития основных кардиальных осложнений.

## Обсуждение

Итак, ретроспективный анализ данных, полученных в клинической практике Тюмени, показывает, что применение фармакоинвазивной стратегии сопоставимо с результатами первичных ЧКВ. Эти результаты совпадают с данными нескольких рандомизированных исследований, в которых также не было показано преимуществ такого подхода [8—10]. В то же время обращают на себя внимание некоторые отличия в протоколе ведения больных, использованном в исследованиях других авторов, от принятого нами. Так, в исследовании GRACIA-2 [8], опубликованном в 2007 г., были сопоставлены две группы больных — леченных вначале тромболитиком, а затем подвергнутых ЧКВ, и тех, кому проводилось сразу первичное ЧКВ. Главным отличием исследования было то, что вмешательство после тромболизиса всем проводилось не ранее 3-го часа, что не вполне соответствует современной концепции «спасающего» ЧКВ, выполняемого у пациентов с электрокардиографическими признаками отсутствия реперфузии

**Таблица 2. Ангиографическая характеристика обследованных пациентов**

Показатель	ЧКВ после догоспитального тромболизиса (n=144)	Первичные ЧКВ (n=577)	p
Локализация инфаркт-связанной артерии	Ствол левой коронарной артерии	1 (0,7)	0,705
	Передняя межжелудочковая артерия	65 (45,1)	0,954
	Огибающая ветвь левой коронарной артерии	14 (9,7)	0,485
	Правая коронарная артерия	59 (41)	0,458
	Диагональные ветви	1 (0,7)	0,705
	Ветви тупого края	3 (2,1)	0,902
	Интермедиарная артерия	1 (0,7)	0,705
Характер поражения коронарного русла	Однососудистое	86 (59,7)	0,158
	Двухсосудистое	18 (12,5)	
	Многососудистое	40 (27,8)	
Окклюзия инфаркт-связанной артерии	60 (41,7)	412 (71,4)	<0,001
Среднее число имплантированных стентов	1,06±0,34	1,11±0,48	0,258
Стенты с антипролиферативным покрытием	42 (30)	125 (23,1)	0,091
Использование трансрадиального доступа	81 (56,3)	330 (57,2)	0,838

**Таблица 3. Госпитальные результаты вмешательства**

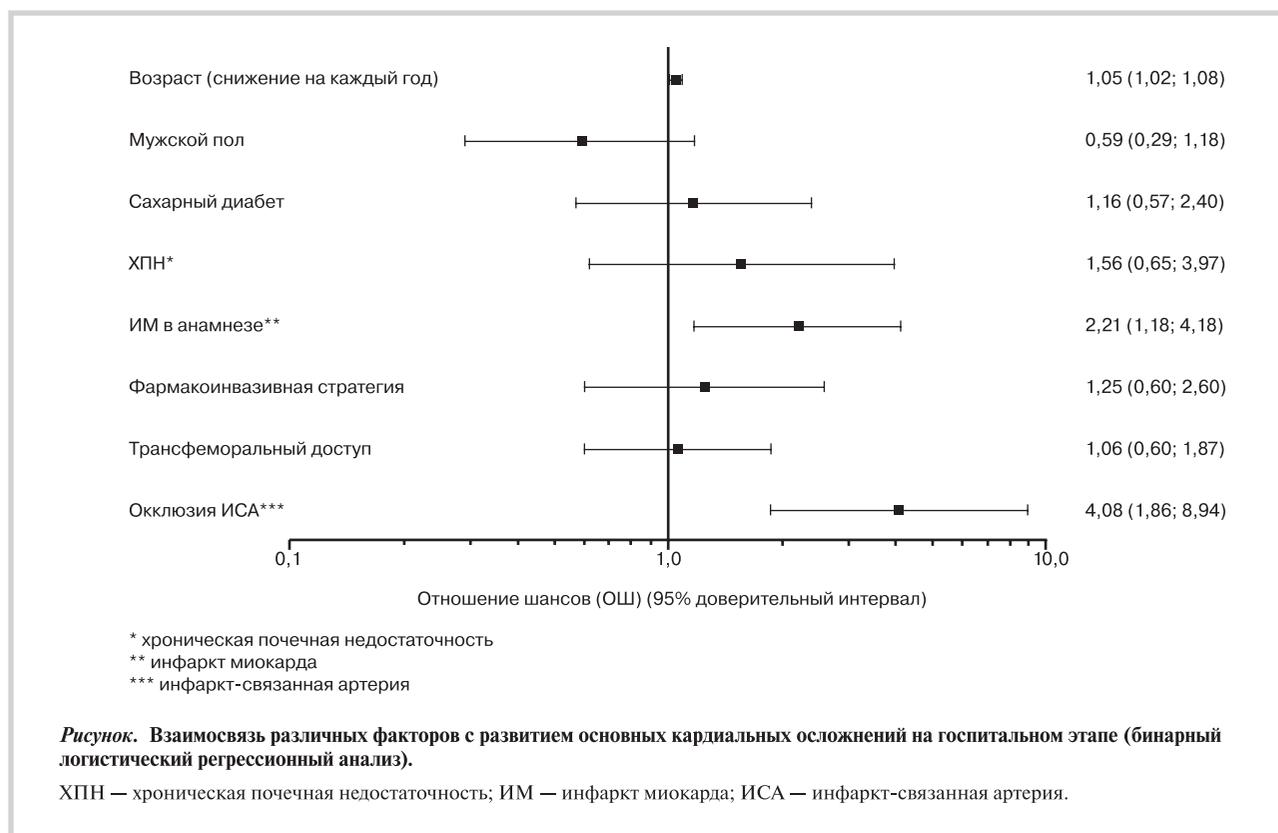
Показатель	ЧКВ после догоспитального тромболизиса (n=144)	Первичные ЧКВ (n=577)	p
Непосредственный ангиографический успех	139 (96,5)	547 (94,8)	0,388
Смерть	4 (2,8)	20 (3,5)	0,801
Тромбоз стента	3 (2,1)	1 (0,9)	0,202
Рецидив ИМ	4 (2,8)	5 (0,9)	0,084
Феномен <i>no-reflow</i>	5 (3,5)	30 (5,2)	0,388
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	8 (5,6)	28 (4,9)	0,729
Осложнения в месте пункции	7 (4,9)	38 (6,6)	0,444

так быстро, как это возможно. Именно эти больные являются наиболее тяжелой группой с точки зрения прогноза ишемической болезни сердца, с одной стороны, и с точки зрения кровотечения, с другой. В исследовании ASSENT-4 летальность при фармакоинвазивной стратегии даже оказалась статистически значимо выше (6 и 3,8% соответственно;  $p=0,039$ ) [9], несмотря на то что полная окклюзия инфаркт-связанной артерии у больных этой группы определялась значительно реже (36 и 78% соответственно). Основное отличие протокола этого исследования заключается в том, что гипотеза «усиленного» ЧКВ подразумевала быстрое проведение вмешательства без учета эффективности фармакологического этапа. Геморрагический риск в такой ситуации оказывается неприемлемым. Однако в части выявленной ангиографической эффективности тромболитика эти данные совпали с нашими — у пациентов основной группы частота выявления полной окклюзии инфаркт-связанной артерии была ниже, чем у пациентов, которым выполнялись первичные ЧКВ (41,7 и 71,4% соответственно).

Более всего наш протокол соответствует изученному в исследовании STREAM [10], в котором также не наблюдалось увеличения эффективности за счет применения догоспитального тромболитика у больных, у которых от начала заболевания прошло менее 3 ч и нет возможности в течение 60 мин от момента контакта с медперсоналом выполнить первичное ЧКВ. Главное сомнение, которое оставалось после изучения результатов исследования STREAM, — достижимы ли те временные стандарты, благодаря которым даже в группе первичного ЧКВ от начала заболевания до реперфузии прошло в среднем 178 мин, при этом от момента принятия решения по поводу реперфузии (рандомизации) до восстановления кровотока прошло 77 мин. Время от начала болей до введения тромболитика при этом

оказалось существенно меньшим (100 мин). Однако было бы неправильно утверждать, что при этом реперфузия наступает раньше на такое же количество минут. В отличие от ЧКВ реперфузия не происходит мгновенно, а для восстановления кровотока требуется 30–60 мин (в среднем 45 мин), выигрыш во времени в этом случае минимален [11]. Риск же развития геморрагических осложнений (как это произошло в исследовании STREAM) в группе фармакоинвазивного лечения увеличивается.

Согласно современным рекомендациям фармакоинвазивный подход может использоваться в случаях, когда первичные ЧКВ невозможно выполнить за 120 мин от первого медицинского контакта с больным [12]. Проведение ТЛТ на догоспитальном этапе, по некоторым данным, эффективно только в случае, если длительность болевого синдрома от начала заболевания не превышает 2 ч [13]. В нашем исследовании 61,7% пациентов догоспитальный тромболитис проводился в первые 2 ч от начала заболевания. При принятии решения о фармакоинвазивной стратегии важным является такой временной показатель, как объективная задержка реперфузии, являющаяся следствием особенностей ЧКВ. Другими словами, это время от возможного начала ТЛТ до проведения ЧКВ. По нашим данным, задержка выполнения ЧКВ составила 126 мин. При этом допустимая задержка выполнения ЧКВ, по данным различных исследований, составляет от 90 до 120 мин [14, 15]. D. Pinto и соавт. предложен дифференцированный подход к расчету допустимого времени задержки выполнения ЧКВ в зависимости от возраста, длительности симптомов заболевания, а также локализации ИМ. Так, диапазон допустимого времени задержки выполнения ЧКВ составлял от 40 мин для больных с передней локализацией ИМ, возрастом моложе 65 лет и длительностью симп-



томов менее 2 ч, до 179 мин – для пациентов старше 65 лет, не передней локализацией ИМ и длительностью симптомов более 2 ч [16].

Максимально возможное сокращение временного интервала «дверь—баллон» является приоритетной задачей каждого центра, где выполняются ЧКВ [17]. С этой целью в Тюменском кардиологическом центре был разработан и внедрен алгоритм, согласно которому проводится детальный учет всех временных интервалов пребывания пациента в стационаре до выполнения первичного ЧКВ. За счет сокращения неоправданных временных потерь в настоящее время удается выполнить первичное ЧКВ менее чем за 60 мин с момента поступления пациента в стационар.

Таким образом, использование фармакоинвазивного подхода оправдано и имеет смысл только в тех районах, где нет опытной круглосуточной рентгенохирургической службы или из-за низкой плотности населения, характерной для значительного количества территории России, ее создание невозможно. В ряде случаев такой подход допустим в крупных мегаполисах, когда высокая загруженность дорог не позволяет своевременно доставить пациента в клинику, выполняющую ЧКВ. При этом в большинстве городов, имеющих стационары с работающими рентгенохирургическими отделениями, в первую очередь следует отдавать предпочтение первичным ЧКВ, минимизируя время до их выполнения. При этом фармакоинвазивная стратегия, безусловно, является приоритетной в условиях, когда транспортировка больных для выполнения ЧКВ характеризуется значительными временными затратами. Следует также иметь в виду, что при сопоставимой эффективности фармакоинвазивная стратегия требует учета факторов риска развития геморрагических осложнений и у некоторых групп больных может сопровождаться увеличением частоты развития внутричерепных геморрагических осложнений [10]. Следует также иметь в виду удорожание лечения за счет

высокой стоимости современного тромболитика [18] и необходимости закупок сразу большого количества препарата, его одновременного наличия в укладках всех бригад скорой медицинской помощи.

В этой связи наиболее подходящая модель дифференцированного подхода к применению фармакоинвазивной стратегии разработана в Турции. После принятия европейской инициативы «Stent for Life» территория этой страны была разделена на 3 района, соответствующих тактике лечения пациентов с ИМпСТ. Первая территория образована вокруг 18 городов, где были развернуты центры с возможностью круглосуточного выполнения первичных ЧКВ. В этих центрах совместно со службами оказания экстренной медицинской помощи был разработан специальный договор сотрудничества для максимально быстрой доставки больных в ангиографическую операционную. На ряде территорий, где нет возможности выполнения первичных ЧКВ в максимально короткие сроки, была принята фармакоинвазивная стратегия. Были также выделены отдаленные, труднодоступные районы, где единственным возможным методом лечения пациентов оставалась ТЛТ. За 3 года существования проекта частота проведения первичных ЧКВ в первой территории превысила 90% [19].

## Заключение

Таким образом, применение фармакоинвазивной стратегии в городе с возможностью круглосуточного выполнения первичных чрескожных коронарных вмешательств в сроки, приближенные к рекомендованным, не сопровождается увеличением выживаемости и снижением частоты развития основных кардиальных осложнений, несмотря на более низкую частоту выявления полной окклюзии инфаркт-связанной артерии и сокращения времени восстановления коронарного кровотока при успешном догоспитальном тромболитисе.

## Сведения об авторах:

### Филиал ФГБУ НИИ кардиологии Тюменский кардиологический центр, Тюмень

Бессонов И.С. – к.м.н., врач отделения рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения.

Кузнецов В.А. – д.м.н., проф., директор Филиала.

Зырянов И.П. – к.м.н., зав. отд. рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения №1, зам. директора по научной и лечебной работе Филиала.

Мусихина Н.А. – к.м.н., врач-кардиолог, ст.н.с. отделения неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии Филиала.

Сапожников С.С. – врач отделения рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения.

Такканд А.Г. – врач-кардиолог кардиологического отделения №1.

### ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва

Затейщиков Д.А. – д.м.н., проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии.

E-mail: IvanBessnv@gmail.com

## Information about the author:

### Affiliate of the Cardiology Research Institute Cardiology Center, Tyumen, Russia

Bessonov I.S. – MD, interventional cardiologist.

E-mail: IvanBessnv@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА

1. Baigent C., Collins R., Appleby P., Parish S., Sleight P., Peto R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival)

- Collaborative Group. *BMJ (Clinical research ed)* 1998, 316(7141): 1337–1343.
2. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003, 361(9351):13–20.
  3. Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Pushkarev G.S., Zyryanov I.P., Bessonov I.S., Gorbatenko E.A., Nyamtsu A.M. Interrelation of transcatheter coronary interventions for acute forms of coronary heart disease and mortality parameters in Tyumen region inhabitants. *Russian journal of cardiology* 2014;6(110):42–46. Russian (Кузнецов В.А., Ярославская В.И., Пушкарев Г.С., Зырянов И.П., Бессонов И.С., Горбатенко Е.А., Нямцу А.М. Взаимосвязь чрескожных коронарных вмешательств при острых формах ишемической болезни сердца и показателей смертности населения Тюменской области. *Российский кардиологический журнал* 2014;6(110):42–46.)
  4. Ioseliani D.G., Kostyanov I.Yu., Vasiliev P.S., Koledinsky A.G., Gromov D.G., Kovalchuk I.A., Sukhorukov O.E., Matini M.B., Baratashvili V.L. Impact of myocardial reperfusion timing on immediate and long-term disease prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). *International journal of interventional cardioangiology* 2013(33):22–33. Russian (Иоселиани Д.Г., Костянов И. Ю., Васильев П.С., Колединский А.Г., Громов Д.Г., Ковальчук И.А., Сухоруков О.Е., Матини М.Б., Бараташвили В. Л.: Влияние сроков реперфузии миокарда на ближайший и отдаленный прогноз заболевания у больных ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМ-ST). *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии* 2013(33):22–33).
  5. Markov V.A., Vyshlov E.V., Sevastianova D.S., Fulyushkina V.YU., Demyanov S.V., Maximov I.V., Antipov S.I., Krylov A.L., Varvarenko V.I., Goltsov S.G., Markov V.V., Danilenko A.M., Karpov R.S. Comparative efficacy of pharmacoinvasive strategy of myocardial reperfusion and primary angioplasty in patients with acute st elevation myocardial infarction. *Kardiologia* 2013;53(10):10–15. Russian (Марков В.А., Вышлов Е.В., Севастьянова Д.С., Филюшкина В.Ю., Демьянов С.В., Максимов И.В., Антипов С.И., Крылов А.Л., Варваренко В.И., Гольцов С.Г., Марков В.В., Даниленко А.М., Карпов Р.С.: Сравнительная эффективность фармакоинвазивной стратегии реперфузии миокарда и первичной ангиопластики у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология* 2013;53(10):10–15.)
  6. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367(9510):579–588.
  7. Jaffe R., Charron T., Puley G., Dick A., Strauss B.H. Microvascular Obstruction and the No-Reflow Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2008;117(24):3152–3156.
  8. Fernández-Avilés F., Alonso J.J., Peña G., Blanco J., Alonso-Briales J., López-Mesa J., Fernández-Vázquez F., Moreu J., Hernández R.A., Castro-Beiras A., Gabriel R., Gibson C.M., Sánchez P.L. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the Gracia 2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *European heart journal* 28(8):949–960.
  9. Van de Werf F., Ross A., Armstrong P., Granger C. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367(9510):569–578.
  10. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P., Wilcox R., Danays T., Lambert Y., Sulimov V., Rosell Ortiz F., Ostojic M., Welsh R.C., Carvalho A.C., Nanas J., Arntz H.R., Halvorsen S., Huber K., Grajek S., Fresco C., Bluhmki E., Regelin A., Vandenbergh K., Bogaerts K., Van de Werf F. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2013; 368(15):1379–1387.
  11. Widimsky P. Primary angioplasty vs. thrombolysis: the end of the controversy? *European heart journal* 2010;31(6):634–636.
  12. Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blömmström-Lundqvist C., Borger M.A., Di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F., Gershlick A.H., Giannuzzi P., Halvorsen S., Huber K., Juni P., Kastrati A., Knuuti J., Lenzen M.J., Mahaffey K.W., Valgimigli M., van't Hof A., Widimsky P., Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal* 2012; 33(20):2569–2619.
  13. Westerhout C.M., Bonnefoy E., Welsh R.C., Steg P.G., Bouillon-Boutin F., Armstrong P.W. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *American heart journal* 2011;161(2):283–290.
  14. Pinto D.S., Frederick P.D., Chakrabarti A.K., Kirtane A.J., Ullman E., Dejam A., Miller D.P., Henry T.D., Gibson C.M. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011;124(23):2512–2521.
  15. Danchin N., Coste P., Ferrières J., Steg P.G., Cottin Y., Blanchard D., Belle L., Ritz B., Kirkorian G., Angioi M., Sans P., Charbonnier B., Eltchaninoff H., Guéret P., Khalife K., Asseman P., Puel J., Goldstein P., Cambou J.P., Simon T. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;118(3):268–276.
  16. Pinto D.S., Kirtane A.J., Nallamothu B.K., Murphy S.A., Cohen D.J., Laham R.J., Cutlip D.E., Bates E.R., Frederick P.D., Miller D.P., Carrozza J.P. Jr, Antman E.M., Cannon C.P., Gibson C.M.: Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114(19):2019–2025.
  17. Ganyukov V.I. Short time delivery of STEMI patients to primary PCI centers. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases* 2013;(1):44–51. Russian (Ганюков В.И. Организация быстрого доступа больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в центры первичного ЧКВ. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2013(1):44–51).
  18. Barbarash L.S., Ganyukov V.I. Organization and tactic of percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction. *Kemerovo* 2012; 230 p. Russian (Барбараш Л.С., Ганюков В.И. Организация и тактика проведения чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Кемерово* 2012; 230 с.)
  19. Goktekin O., Ertas G., Kervan U., Koc O., Kozan O. Stent for Life project: present situation in Turkey. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2012; 8 Suppl P:P133–135.

Поступила 30.11.14 (Received 30.11.14)

## Исследование ассоциаций полиморфизмов генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний со снижением скорости клубочковой фильтрации у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.11-18>

<sup>1</sup>М.В. ЗЫКОВ, <sup>1,2</sup>О.А. МАКЕЕВА, <sup>1,2</sup>М.В. ГОЛУБЕНКО, <sup>1,3</sup>В.В. КАШТАЛАП, <sup>2</sup>Е.В. КУЛИШ, <sup>1</sup>И.С. БЫКОВА, <sup>1</sup>В.В. КАЛАЕВА, <sup>1,3</sup>В.Н. КАРЕТНИКОВА, <sup>1,3</sup>О.Л. БАРБАРАШ, <sup>2</sup>В.П. ПУЗЫРЕВ

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>2</sup>ФГБНУ НИИ медицинской генетики, Томск; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Кемерово

Контактная информация: Кашталап В.В. E-mail: [v\\_kash@mail.ru](mailto:v_kash@mail.ru)

**Целью исследования** явилось изучение ассоциации полиморфных вариантов генов воспалительного ответа, функции эндотелия, липидного обмена и коагуляции крови с нарушением функции почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). **Материал и методы:** в исследование включен 171 пациент, госпитализированный по поводу ИМпST давностью менее 24 ч. У всех определены генотипы по 25 полиморфным вариантам 18 важнейших генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний. Генотипирование проводили с помощью ДНК-чипа СИНКАР-1 (разработчики НИИ медицинской генетики СО РАМН и ООО «Геномная диагностика»). **Результаты:** сравнение частот аллелей и генотипов по изучаемым полиморфизмам показало, что rs4291 гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) имел ассоциацию со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ): отношение шансов (ОШ) для носителей более редкого генотипа TT составило 2,31 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1,01 до 5,25;  $p=0,043$ . Анализ сочетаний генотипов полиморфизмов rs4343 гена ACE и rs1800588 гена печеночной липазы (LIPC) выявил, что генотип AA полиморфизма rs4343 в сочетании с генотипом CC полиморфизма rs1800588 ассоциирован с наименьшим риском дисфункции почек, тогда как генотипы GG и AG полиморфизма rs4343 гена ACE в сочетании с генотипами TT и CT полиморфизма rs1800588 гена LIPC — с наибольшим риском. При анализе сочетаний генотипов по трем локусам: rs4291 и rs4343 гена ACE и rs1800588 гена LIPC выявлено, что сочетание генотипов по трем генетическим вариантам приводит к значительному увеличению риска (ОШ 4,42 при 95% ДИ от 1,37 до 14,26;  $p=0,012$ ). **Заключение:** у больных ИМпST имеется ассоциация между сниженной СКФ, оцененной по уровню креатинина в сыворотке крови при поступлении в клинику, и генотипом TT rs4291 гена ACE, а также с сочетаниями генотипов rs4291, rs4343 гена ACE и rs1800588 гена LIPC. Более высокие значения ОШ, полученные для сочетаний данных генотипов по трем полиморфизмам, свидетельствуют о суммировании эффектов влияния генетических локусов на изучаемый признак.

**Ключевые слова:** полиморфизмы генов, дисфункция почек, инфаркт миокарда.

## The Study of Associations of Polymorphisms of Candidate Gene of Cardiovascular Diseases With Reduction of Glomerular Filtration Rate in Patients With ST Segment Elevation Myocardial Infarction

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.11-18>

<sup>1</sup>M.V. ZYKOV, <sup>1,2</sup>O.A. MAKEEVA, <sup>1,2</sup>M.V. GOLUBENKO, <sup>1,3</sup>V.V. KASHTALAP, <sup>2</sup>E.V. KULISH, <sup>1</sup>I.S. BYKOVA, <sup>1</sup>V.V. KALAEVA, <sup>1,3</sup>V.N. KARETNIKOVA, <sup>1,3</sup>O.L. BARBARASH, <sup>2</sup>V.P. PUZYREV

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; <sup>2</sup>Research Institute of Medical Genetics, Tomsk, Russia; <sup>3</sup>Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

Contact information: Kashtalap V.V. E-mail: [v\\_kash@mail.ru](mailto:v_kash@mail.ru)

**Aim:** to study associations of polymorphic genetic variants of inflammatory response, endothelial function, lipid metabolism, and blood coagulation with impaired renal function in patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI). **Material and methods.** We enrolled in the study 171 patients admitted to the Kemerovo Cardiology Dispensary within 24 hours after onset of STEMI. All patients underwent genotype identification of 25 polymorphic variants of 18 major candidate genes for cardiovascular disease. Genotyping was performed with DNA chip SINKAR-1 (Institute of Medical Genetics and LLC «Genomic Diagnosis»). Glomerular filtration rate (GFR) was estimated using serum creatinine level measured at admission. **Results:** Comparison of allelic and genotype frequencies of the studied polymorphisms revealed that angiotensin-converting enzyme (ACE) gene rs4291 was associated with decreased GFR: odds ratio (OR) for carriers of rare TT genotype was 2.31 [1.01—5.25],  $p=0.043$ . Analysis of genotype combinations of ACE rs4343 polymorphism and hepatic lipase gene (LIPC) rs1800588 showed that AA genotype of rs4343 polymorphism in combination with CC genotype of rs1800588 polymorphism was associated with lowest risk of renal dysfunction, whereas GG and AG genotypes of ACE rs4343 in combination with TT and CT genotypes of LIPC rs1800588 — with the highest risk. Analysis of combinations of genotypes for three loci (ACE rs4291 and rs4343, LIPC rs1800588) revealed that combination of risk genotypes of three genetic variants led to increase of odds ratio up to 4.42 [1.37—14.26],  $p=0.012$ . **Conclusion.** In STEMI patients an association was found between reduced GFR and TT genotype of ACE gene rs4291, as well as genotype combinations of ACE gene rs4291, rs4343 and LIPC gene rs1800588. Higher odds ratios obtained with combination of «risk» genotypes of three polymorphisms demonstrated additive effects of genetic loci on the studied trait.

**Key words:** gene polymorphisms; renal dysfunction; myocardial infarction.

Это обуславливает актуальность ранней диагностики и профилактики ХБП.

Данные об ассоциациях генетических полиморфизмов с нарушением функции почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) ограничены. Вместе с тем известны генетические маркеры диабетической нефропатии (ДН) [3], различных наследственных заболеваний почек [4], терминальной стадии почечной недостаточности (ПН) [5]. А. Köttgen и соавт. в 2010 г. опубликовали результаты исследования с участием более 40 тыс. пациентов, выявившего ассоциацию некоторых однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов *UMOD*, *SHROOM3* и *GATM-SPATA5L1* со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [6, 7]. В работе Y.C. Campbell и соавт. (2010) показана ассоциация полиморфных вариантов (M235T и rs2148582 гена *AGT* и rs2131127 гена *AGTRI*) с уровнем СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [8]. При этом исследования, посвященные анализу ассоциации структурных полиморфизмов генов с нарушением функции почек у больных инфарктом миокарда (ИМ), практически отсутствуют.

Цель исследования: изучить ассоциации полиморфных вариантов генов воспалительного ответа, функции эндотелия, липидного обмена и коагуляции крови с нарушением функции почек у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST).

## Материал и методы

В исследование включен 171 пациент, госпитализированный в Кемеровский кардиологический диспансер по поводу ИМпST давностью менее 24 ч. Средний возраст больных составил 58,7 (57,4—60,0) года.

Алгоритм обследования включал сбор жалоб, данных анамнеза, клинический осмотр кардиологом, запись электрокардиограммы, оценку уровня кардиоспецифических ферментов, контроль показателей системной гемодинамики, проведение эхокардиографии в 1-е сутки заболевания.

Средняя оценка риска по шкале GRACE составила 136,3 (132,5—140,1) балла, по шкале TIMI — 2,9 (2,6—3,2) балла. В табл. 1 приведены данные о частоте выявления традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в исследованной группе больных.

Всем пациентам в кратчайшие сроки определяли предпочтительный метод реперфузии миокарда — чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или системная тромболитическая терапия (ТЛТ). Реваскуляризацию миокарда не проводили при наличии технических ограничений вследствие особенностей анатомии коронарных сосудов, противопоказаний к ТЛТ или ЧКВ. Процедуре стентирования коронарных артерий подверглись 128 (74,8%) пациентов, ТЛТ — 11 (6,4%).

На 10—14-е сутки выполняли цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей.

Расчет СКФ на момент поступления и выписки (16—20-е сутки от начала госпитализации) проводили по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [9]. Средние значения данного показателя в 1-е и на 16—20-е сутки у 171 пациента значимо не различались и составили 71,2 (68,2—74,2) и 71,3 (68,9—73,6) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно ( $p=0,9$ ). Таким образом, последующие расчеты данных проводили исходя из СКФ, оцененной при пос-

туплении. Среди обследованных больных 90 (52,6%) имели указания на наличие в анамнезе патологии почек: мочекаменная болезнь у 3 (3,3%), хронический пиелонефрит у 85 (94,4%), ДН у 2 (2,3%) больных. При этом достоверных различий по СКФ у пациентов с и без заболеваний почек нами выявлено не было: 68,4 (64,3—72,5) и 74,3 (70,1—78,6) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно;  $p=0,09$ .

**Таблица 1. Факторы риска развития ССО у пациентов с ИМ (n=171)**

Показатель	Значения	
	абс.	%
Мужчины	134	78,4
ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup>	123	71,9
ПИКС	39	22,8
Стенокардия	77	45,0
Застойная СН в анамнезе	10	5,8
Инсульт в анамнезе	12	7,0
Курение	84	49,1
СД	22	12,9
ГБ	146	85,4
Класс ОСН по Killip≥II	27	15,8
ФВ ЛЖ<40%	24	14,0
Передний ИМ	74	43,3

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: ССО — сердечно-сосудистые осложнения; ИМ — инфаркт миокарда; ИМТ — индекс массы тела; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СН — сердечная недостаточность; СД — сахарный диабет; ГБ — гипертоническая болезнь; ОСН — острая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

У всех пациентов определены генотипы по 25 полиморфным вариантам 18 важнейших генов-кандидатов ССЗ [10]. Генотипирование проводили с помощью ДНК-чипа СИНКАР-1 (разработчики НИИ медицинской генетики СО РАМН и ООО «Геномная диагностика»). Использованный метод описан нами ранее [10].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ Statistica версии 10.0 и JMP версии 8. Для анализа различий частот генотипов и аллелей использовали  $\chi^2$ -критерий Пирсона или точный тест Фишера при малом количестве наблюдений в какой-либо из подгрупп. Для оценки риска снижения СКФ в зависимости от генотипа рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для выявления прогностической значимости генетических полиморфизмов в отношении дисфункции почек (ДП) проводили регрессионный анализ с пошаговым алгоритмом отбора. Различия считали статистически значимыми при  $p<0,05$ .

## Результаты

По результатам анализа показателей СКФ, оцененных в 1-е сутки, пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю вошел 121 пациент с нормальной СКФ (>90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или легким ее снижением (60—89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), во 2-ю — 50 больных с СКФ 59,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и менее (29,2% от общего числа пациентов). В табл. 2 приведены результаты сравнения исследуемых групп больных по ряду клинико-диагностических показателей. Полученные данные демонстрируют, что ДП ассоциирована не только с показателями, учитываемы-

ми при расчете СКФ (такими, как возраст и женский пол), но и с рядом других клинических параметров, в частности характеризующих степень атеросклеротического поражения сосудов — наличием в анамнезе стенокардии и стенозов периферических артерий от 50% и более.

Сравнение частот аллелей и генотипов по изучаемым полиморфизмам показало, что rs4291 гена ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*) имел ассоциацию с фактом снижения СКФ: ОШ для носителей более редкого генотипа ТТ составило 2,31 (табл. 3). Таким образом, гомозиготный генотип ТТ является фактором риска развития ДП. Кроме

того, rs4343 в этом же гене (*ACE*) и rs1800588 гена печеночной липазы (*LIPC*) выявлена тенденция к ассоциации со снижением СКФ: в случае rs4343 частота генотипа АА была несколько ниже в группе пациентов со сниженной СКФ; то же можно сказать о частоте гомозигот по частому аллелю С полиморфизма rs1800588. В обоих случаях уровень значимости ОШ для указанных генотипов составил менее 0,1 (см. табл. 3). Для остальных исследованных полиморфизмов различия частот аллелей и генотипов между двумя группами пациентов не являлись статистически значимыми.

**Таблица 2. Клинико-анамнестическая характеристика и результаты лабораторного исследования пациентов с ИМ в зависимости от СКФ (n=171)**

Показатель	СКФ 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> и более (n=121)	СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (n=50)	p
Возраст >60 лет	37 (30,58)	30 (60)	0,0003
Женский пол	18 (14,88)	19 (38)	0,0008
СД	13 (10,74)	9 (18)	0,19
Курение	63 (52,07)	21 (42)	0,23
Инсульт в анамнезе	10 (8,26)	2 (4)	0,32
ПИКС	25 (20,66)	14 (28)	0,29
ГБ	101 (83,47)	45 (90)	0,27
Стенокардия	48 (39,67)	29 (58)	0,028
Застойная СН в анамнезе	7 (5,79)	3 (6)	0,95
ОСН Killip II—IV	15 (12,4)	12 (24)	0,058
Передний ИМ	56 (46,28)	18 (36)	0,21
Анемия при поступлении	15 (12,4)	6 (12)	0,94
ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup>	88 (73,95)	35 (74,47)	0,94
ФВ ЛЖ <40% при поступлении	17 (14,05)	7 (14)	0,99
ЧКВ	91 (75,21)	37 (74)	0,86
ТЛТ	9 (7,44)	2 (4)	0,40
Стенозы ПА ≥50%	16 (14,41)	15 (31,94)	0,011
Гемоглобин, г/л	140 (138—142)	139 (135—143)	0,64
Глюкоза, ммоль/л	8,07 (7,55—8,59)	10,01 (8,47—11,57)	0,002

*Примечание.* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). Здесь и в табл. 3: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ТЛТ — тромболитическая терапия; ПА — периферические артерии.

**Таблица 3. Ассоциации полиморфизмов гена *ACE* и rs1800588 гена *LIPC* со степенью снижения СКФ**

Генотипы, аллели	СКФ при поступлении ≥60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		СКФ при поступлении <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	
	n=171			
<b><i>ACE</i> rs4291</b>				
AA+AT	105 (86,78%)		37 (74%)	
TT	16 (13,22%)		13 (26%)	
	ОШ 2,31 при 95% ДИ от 1,01 до 5,25; p=0,043			
T	38,02%		46%	
	ОШ 1,39 при 95% ДИ от 0,98 до 2,23; p=0,17			
<b><i>ACE</i> rs4343</b>				
GG+AG	87 (71,31%)		42 (84%)	
AA	35 (28,68%)		8 (16%)	
	ОШ 0,47 при 95% ДИ от 0,20 до 1,11; p=0,081			
A	50,82%		42%	
	ОШ 0,70 при 95% ДИ от 0,44 до 1,12; p=0,14			
<b><i>LIPC</i> rs1800588</b>				
TT+CT	45 (37,19%)		26 (52%)	
CC	76 (62,81%)		24 (48%)	
	ОШ 0,55 при 95% ДИ от 0,28 до 1,06; p=0,074			
T	23,97%		32%	
	ОШ 1,49 при 95% ДИ от 0,89 до 2,50; p=0,125			

*Примечание.* ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

**Таблица 4. Ассоциации сочетаний генотипов полиморфизмов rs4343 гена ACE и rs1800588 гена LIPC со степенью снижения СКФ при поступлении в клинику**

Сочетания генотипов	СКФ при поступлении $\geq 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	СКФ при поступлении $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Вариант 1	34 (28,10%)	22 (44%)	2,01 (от 1,01 до 3,99)	0,34
Вариант 2	64 (52,89%)	24 (48%)	0,82 (от 0,43 до 1,59)	0,34
Вариант 3	23 (19,01%)	4 (8%)	0,37 (от 0,12 до 1,13)	0,54

*Примечание.* Вариант 1 — генотипы GG и AG полиморфизма rs4343 гена ACE в сочетании с генотипами TT и CT полиморфизма rs1800588 гена LIPC; вариант 2 — или генотип AA полиморфизма rs4343, или генотип CC полиморфизма rs1800588; вариант 3 — генотип AA полиморфизма rs4343 в сочетании с генотипом CC полиморфизма rs1800588.

**Таблица 5. Ассоциации сочетаний генотипов двух полиморфизмов гена ACE и rs1800588 гена LIPC со степенью снижения СКФ при поступлении в клинику**

№	Генотипы			СКФ $\geq 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	ОШ (95% ДИ)
	TT (rs4291)	GG, AG (rs4343)	TT, CT (rs1800588)			
1	+	+	+	5 (4,13%)	8 (16%)	4,42 (от 1,37 до 14,26)*
2	+	+	—	11 (9,09%)	4 (8%)	0,87 (от 0,26 до 2,87)
3	—	+	+	29 (23,97%)	14 (28%)	1,23 (от 0,59 до 2,60)
4	—	+	—	42 (34,71%)	16 (32%)	0,89 (от 0,44 до 1,79)
5	—	—	+	11 (9,09)	4 (8%)	0,87 (от 0,26 до 2,87)
6	—	—	—	23 (19,01%)	4 (8%)	0,37 (от 0,12 до 1,13)**

*Примечание.* \* —  $p=0,012$ ; \*\* —  $p=0,05$ .

**Таблица 6. Независимые предикторы ДП, по данным линейного регрессионного анализа**

Шаг	Название	Нестандартизированные коэффициенты		$\beta$	<i>t</i>	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	Скор. R <sup>2</sup>
		B	станд. ошибка					
1	Константа	1,06	0,08					
	Гликемия	0,03	0,01	0,23	3,03	0,003	1,13 (1,04–1,23)	0,46
	Константа	0,93	0,1		9,71	0,000		
2	Гликемия	0,03	0,01	0,22	2,93	0,004	1,12 (1,03–1,22)	0,08
	Генотипы	0,11	0,04	0,21	2,78	0,006	1,79 (1,16–2,75)	

*Примечание.*  $\beta$  — стандартизированный коэффициент Бета, Скор. R<sup>2</sup> — скорректированный коэффициент детерминации. Генотипы — последовательное сочетание 1, 2 или 3 генотипов полиморфизмов rs4291, rs4343 и rs1800588, ассоциированных с СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, по данным табл. 5.

Анализ сочетаний генотипов полиморфизмов rs4343 гена ACE и rs1800588 гена LIPC выявил, что генотип AA полиморфизма rs4343 в сочетании с генотипом CC полиморфизма rs1800588 ассоциирован с наименьшим риском ДП, тогда как генотипы GG и AG полиморфизма rs4343 гена ACE в сочетании с генотипами TT и CT полиморфизма rs1800588 гена LIPC — с наибольшим риском (табл. 4). В дополнение к данному, приведенному в таблице, следует заметить, что ОШ, рассчитанное для случая носительства условно «прогностического» гомозиготного генотипа хотя бы по одному из двух полиморфизмов или по обоим (вариант 2+вариант 3), составило 0,50 (при 95% ДИ от 0,25 до 0,99). Таким образом, несмотря на «пограничный» уровень значимости, полученный для этих двух полиморфизмов отдельно, их совместный эффект является статистически значимым.

При анализе сочетаний генотипов по трем локусам: rs4291 и rs4343 гена ACE и rs1800588 гена LIPC установлено, что сочетание генотипов по трем генетическим вариантам (табл. 5) приводит к значительному увеличению риска (ОШ 4,42 при 95% ДИ от 1,37 до 14,26;  $p=0,012$ ).

С целью выявления независимых предикторов ДП у больных ИМпСТ проведен линейный регрессионный анализ с пошаговым алгоритмом отбора (табл. 6). Первично в модель были включены все анамнестические и клинико-инструментальные показатели, являющиеся признанными факторами риска развития ССО, а также все 25 генетических полимор-

физмов. Применение пошагового метода позволяет выбирать из множества показателей такие, которые вносили бы наиболее существенный вклад в вариацию изучаемой переменной (в нашем случае — СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). При пошаговом подходе факторы последовательно включаются в уравнение регрессии и проверяется их значимость. Если при включении в модель какого-то факторного признака коэффициент детерминации увеличивается, то данный признак существен и его включение в уравнение регрессии является необходимым. Результаты анализа показывают, что наиболее мощным фактором является уровень гликемии: так, при уровне глюкозы в крови более 8,8 ммоль/л (верхний квартиль гликемии у пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) риск выявления ДП увеличивался с 25,6 до 40% (ОШ 1,94 при 95% ДИ от 0,96 до 3,89;  $p=0,47$ ). На втором (заключительном) этапе в модель оценки риска включен еще один фактор — сочетание генотипов полиморфизмов rs4343 и rs429 гена ACE и rs1800588 гена LIPC.

## Обсуждение

Согласно данным исследования, у 29,2% обследованных пациентов СКФ составила менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что свидетельствует о высокой распространенности ДП у больных ИМпСТ. Ассоциация снижения СКФ со стенокардией и наличием мультифокального атеросклероза (см. табл. 3)

доказывает связь между ПН и атеросклеротическим процессом. Наши предыдущие исследования с привлечением данных регистра пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST показали, что снижение СКФ приводит к повышению частоты неблагоприятного как госпитального, так и отдаленного прогноза [11]. В наших исследованиях, как и в работах других авторов, показана роль острой сердечной недостаточности, мультифокального атеросклероза, гипергликемии в снижении СКФ [11–15]. Считается, что нарушение функции почек у больных ИМ обусловлено, главным образом, падением сердечного выброса или общего периферического сосудистого сопротивления и нейрогуморальной активацией, в результате чего снижаются почечный кровоток, давление на стенки приносящих артериол и доставка натрия к восходящей части петли Генле [16]. При этом исследования роли генетических факторов в формировании ДП немногочисленны. Все это актуализирует поиск ранних предикторов ДП и новых аспектов ее формирования, что в конечном счете позволит улучшить методы лечения данных больных.

Ген *ACE*, кодирующий ангиотензин-1-превращающий фермент (АПФ), располагается на длинном плече 17-й хромосомы (17q23) [17]. Известно, что аллель А полиморфизма rs4343 тесно сцеплен с наличием последовательности Alu в 16-м интроне гена *ACE* размером 287 пар оснований (insertion, I), тогда как аллель G — с ее отсутствием (deletion, D) [17]. Это позволяет проводить параллель между имеющимися в литературе ассоциациями для полиморфизмов I/D и rs4343. Для полиморфизма rs4291 также наблюдается неполное неравновесие по сцеплению с rs4343 [18]. Полиморфизм I/D гена *ACE* является одним из наиболее подробно изученных полиморфизмов в связи с разнообразными фенотипами, главным образом, артериальной гипертензией (АГ) и вариабельностью показателей артериального давления (АД). Однако для этого гена получены ассоциации и с другими заболеваниями и количественными фенотипами, не всегда относящимися к сердечно-сосудистой системе, и его можно рассматривать как пример генетического локуса с плейотропным эффектом [19]. Для полиморфизма I/D *ACE* обычно аллель D связана с ДП. Значительное число исследований указывает на роль этого гена в нарушении функции почек. В исследовании M.R. Abdollahi (2008) изучали связь полиморфизма I/D с факторами риска развития ССЗ и метаболических нарушений в выборке 3253 британских женщин (60–79 лет); выявлена ассоциация только с диастолическим АД [20]. Имеются данные как о связи аллеля D с развитием АГ [20], так и об отсутствии таковой [21, 22]. У больных АГ аллель А полиморфизма rs4343 ассоциирован с гипертрофией левого желудочка [23]. В исследовании W. Yazhu (2011 г.) показано, что носительство аллеля G полиморфизма rs4343 гена *ACE* имеет протективный эффект в отношении фибрилляции предсердий (ОШ 0,319 при 95% ДИ от 0,162 до 0,627;  $p=0,001$ ) [24]. Предпринимались многочисленные попытки связать риск возникновения болезни Альцгеймера с полиморфизмами гена *ACE*. Однако в недавнем многоцентровом исследовании данная ассоциация не установлена [25]. В другом мета-анализе (9833 пациента) была выявлена связь аллеля D с увеличением толщины интимы—медии общей сонной артерии [26]. Данные о связи полиморфизмов I/D и rs4343 гена *ACE* с поражением коронарных артерий и инсуль-

том в настоящее время противоречивы [27]. Так, в работе Y.C. Campbell и соавт. (2010) при исследовании генов ренин-ангиотензиновой системы в нескольких выборках людей различного расового происхождения была выявлена ассоциация полиморфизмов M235T и rs2148582 гена *AGT*, rs2131127 гена *AGTR1* с уровнем СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Полиморфизмы *ACE* не показали ассоциации с уровнем СКФ, но имелась ассоциация полиморфизма rs4291 с уровнем белка в моче [8]. F. Mallamaci и соавт. (2000) выявили связь аллеля D с нефроангиосклерозом в сочетании с умеренной и тяжелой ПН [28]. Среди больных с исходной ХБП улучшение функции почек в течение 33 мес наблюдения у носителей генотипов II/ID коррелировало со снижением АД и степенью протеинурии, тогда как у больных с генотипом DD прогрессирование ПН не было связано с протеинурией [29]. В мета-анализе исследований, выполненных с 1994 по 2004 г. (14 727 пациентов), и работах 2012 г. показана связь между генотипом DD и ДН [30, 31]. Имеются данные об ассоциации генотипа DD с недиабетической нефропатией [32] и ее прогрессированием в течение 3 лет наблюдения [33]. Наконец, недавнее исследование, проведенное в китайской популяции, выявило ассоциацию rs4343 с СКФ [34]. Причину связи между геном *ACE* и ДН W. Huang и соавт. в эксперименте на животных индуцировали диабет у мышей, имеющих 1, 2 или 3 копии этого гена [35]. Через 12 нед у особей с 3 копиями регистрировались высокие уровни АД и протеинурия, которая коррелировала с уровнем АПФ в плазме. Это исследование показывает, что генетически детерминированное повышение уровня АПФ достаточно, чтобы привести к нефропатии.

Установлено, что генотипы DD и, соответственно, GG (rs4343) ассоциированы с более высоким уровнем АПФ в плазме, высокой активностью превращения ангиотензина I в ангиотензин II и разрушением брадикинина [36]. Показано также, что сочетание генотипов TT rs4291 и GG rs4343 ассоциировано со снижением активности АПФ и диастолического АД [37]. Согласно полученным нами результатам, именно эти генотипы были связаны со снижением СКФ. Это согласуется с гипотезой о причинах снижения функции почек у больных ИМ, описанной выше [16]; возможно, в остром периоде ИМ генетически обусловленная более высокая активность АПФ (и соответственно более высокая концентрация ангиотензина) препятствует снижению давления в почечных артериолах, что приводит к более высоким показателям СКФ. Таким образом, данные о связи полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена *ACE* с ДП у больных ИМ в представленном нами исследовании, согласно приведенным данным, патогенетически обоснованы, однако требуют дальнейшего подтверждения с участием большего числа пациентов.

Согласно полученным нами данным, в группе больных со снижением СКФ имеется тенденция к более высокой частоте гетерозигот и гомозигот по аллелю Т полиморфизма rs1800588 гена печеночной липазы (*LIPC*) (см. табл. 4). В ряде исследований было показано, что аллель Т полиморфизма rs1800588 связан с более низкой активностью своего продукта и повышением уровня триглицеридов [38–40]. При этом одни авторы выявили связь аллеля Т с повышением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности [38], другие — со снижением [39]. C. Verdier и соавт. показана ассо-

циация аллеля Т полиморфизма rs1800588 гена *LIPC* с коронарным атеросклерозом и снижением лодыжечно-плечевого индекса [41]. Этот же аллель, по данным некоторых авторов, связан с увеличением толщины интимы—медии [42]. R.K.K. Leung и соавт. установили связь в многофакторной модели между развитием ДН и рядом полиморфизмов генов воспалительного ответа и метаболизма липидов, в частности, с rs1800588 гена *LIPC*. В данное исследование были включены больные сахарным диабетом 2-го типа (119 с и 554 без ДН) [43]. В другой работе генотип ТТ также был ассоциирован с повышенным риском ДН (ОШ 1,7;  $p=0,0009$ ) [40]. Существует гипотеза о том, что генотип ТТ может увеличивать вероятность развития ДН, замедляя клиренс богатых триглицеридами остатков липопротеидов. При взаимодействии с другими факторами риска (например, гипергликемии) нарушения липидного обмена могут привести к повреждению почек и эндотелия, а уменьшение связывания с рецепторами для липазы может ускорить порочный круг дислипидемии, протеинурии и нефропатии [40]. В настоящее время липотоксичность обсуждается как один из возможных механизмов повреждения почек посредством гиперактивации фактора Виллебранда и гепарининдуцированной липопротеинлипазы [44], при этом аллель -514Т и в большей степени генотип ТТ ассоциированы с повышением уровня триглицеридов и холестерина, не входящего в липопротеиды высокой плотности [39, 40, 44].

Таким образом, полученная в настоящем исследовании тенденция к более высокой частоте аллеля Т (генотипов СТ и ТТ) полиморфизма rs1800588 гена *LIPC* у пациентов с ОКС и нарушением функции почек хорошо согласуется с данными литературы.

**Ограничения исследования.** В настоящее исследование включен только 171 пациент, что обуславливает необходимость продолжения работы в направлении увеличения выборки для получения более убедительных данных.

## Заключение

У больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST имеется ассоциация между сниженной скоростью клубочковой фильтрации, оцененной по уровню креатинина в сыворотке крови при поступлении в клинику, и генотипом ТТ rs4291 гена *ACE*, а также с сочетаниями генотипов rs4291, rs4343 гена *ACE* и rs1800588 гена *LIPC*. Более высокие значения ОШ, полученные для сочетаний данных генотипов по трем полиморфизмам, свидетельствуют о суммировании эффектов влияющих генетических локусов на изучаемый признак.

*Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ (№13-04-021620-а). Разработка ДНК-чипа «Синкар-1» осуществлена в рамках программы СТАРТ Фонда содействия развитию малых предприятий в научно-технической сфере (ООО «Геномная диагностика», контракт № 6830р/9535).*

## Сведения об авторах:

Каретникова В.Н. - д.м.н., доцент, зав. лабораторией патологии кровообращения ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; проф. кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава РФ.

Барбараш О.А. - д.м.н., проф., директор ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава РФ.

Кашталап В.В. - д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава РФ.

Голубенко М.В. - к.биол.н., ст.н.с. лаборатории геномной медицины ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; вед.н.с. лаборатории популяционной генетики ФГБНУ НИИ медицинской генетики, Томск.

Макеева О.А. - к.м.н., вед.н.с. лаборатории геномной медицины ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; руков. группы организации научных исследований и информации ФГБНУ НИИ медицинской генетики, Томск.

## ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

Зыков М.В. - к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза.

Быкова И.С. - к.м.н., лаборант.

Калаева В.В. - врач кардиологического отделения.

## ФГБНУ НИИ медицинской генетики, Томск

Пузырев В.П. - д.м.н., профессор, акад. РАН, научный руководитель подразделения.

Кулиш Е.В. - аспирант лаборатории популяционной генетики.

E-mail: v\_kash@mail.ru

## Information about the author:

### Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Kashtalap V.V. - PhD.

E-mail: v\_kash@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

- Ivanov D.D. Myocardial infarction in patients with renal dysfunction. How to avoid diagnostic blindness and «therapeutic nihilism»? *Medicine Review* 2008;5:25–31. Russian (Иванов Д.Д. Инфаркт миокарда у больных с почечной дисфункцией. Как избежать диагностической слепоты и «терапевтического нигилизма»? *Medicine Review* 2008;5:25–31).
- Rodrigues F.B., Bruetto R.G., Torres U.S., Otaviano A.P., Zanetta D.M., Burdmann E.A. Effect of kidney disease on acute coronary syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(8):1530–1536.
- Demova H., Boleckova J., Rose D., Koepfel H., Prochazka B., Brunerova L., Rychlik I., Cerna M. Gene polymorphisms in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Central European Journal of Biology* 2012;7(2):210–218.
- George A.L., Neilson E.G. Genetics of kidney disease. *American journal of kidney diseases* 2000;35(4):160–169.
- Freedman B.I., Bowden D.W. The role of genetic factors in the development of end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995;4(3):230–234.
- Köttgen A., Pattaro C., Böger C.A. on behalf of investigators. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2010;42(5):376–384.
- Köttgen A., Glazer N.L., Dehghan A. on behalf of investigators. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nature Genetics* 2009;41(6):712–717.
- Campbell Y. C., Fang F.B., Guo X., Peralta C.A., Psaty B.M., Rich S.S., Young J.H., Coresh J., Kramer H.J., Rotter J.I., Post W.S. Associations between genetic variants in the ACE, AGT, AGTR1 and AGTR2 genes and renal function in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Nephrol* 2010;32(2):156–162.
- Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N., Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of Internal Medicine* 1999;130(6):461–470.
- Makeeva O.A., Zykov M.V., Golubenko M.V., Kashtalap V.V., Kulish E.V., Goncharova I.A., Barbarash O.A., Puzyrev V.P. The role of genetic factors in prediction of myocardial infarction complications within one year follow up. *Kardiologiya* 2013;53(10):16–23. Russian (Макеева О.А., Зыков М.В., Голубенко М.В., Кашталап В.В., Кулиш Е.В., Гончарова И.А., Барбараш О.А., Пузырев В.П. Роль генетических факторов в прогнозировании осложнений на протяжении года после инфаркта миокарда. *Кардиология* 2013;53(10):16–23).
- Barbarash O.L., Zykov M.V., Bykova I.S., Kashtalap V.V., Karetnikova V.N., Barbarash L.S. Role of Renal Dysfunction and Multifocal Atherosclerosis in Assessment of Prognosis of Patients Presenting With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiya* 2013;53(9):26–32. Russian (Барбараш О.Л., Зыков М.В., Быкова И.С., Кашталап В.В., Каретникова В.Н., Барбараш Л.С. Роль дисфункции почек и мультифокального атеросклероза в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. *Кардиология* 2013;53(9):26–32).
- Latchamsetty R., Fang J., Kline-Rogers E., Mukherjee D., Otten R.F., LaBounty T.M., Emery M.S., Eagle K.A., Froehlich J.B. Prognostic value of transient and sustained increase in in-hospital creatinine on outcomes of patients admitted with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99(7):939–942.
- Jose P., Skali H., Anavekar N., Tomson C., Krumholz H.M., Rouleau J.L., Moye L., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(10):2886–2891.
- Alcasar J.M., Marin R., Gomez-Campdera F., on behalf of investigators. Clinical characteristics of ischemic renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2001;16(5):74–77.
- Karetnikova V.N., Zykov M.V., Kashtalap V.V., Bykova I.S., Shafranskaja K.S., Evseeva M.V., Kalaeva V.V., Chesnokova L.Ju., Barbarash O.L. Significance of renal dysfunction for in-hospital prognosis in patients with ST elevation myocardial infarction. *Russian Heart Journal* 2013;12(5):299–304. Russian (Каретникова В.Н., Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С., Шафранская К.С., Евсеева М.В., Калаева В.В., Чеснокова Л.Ю., Барбараш О.Л. Значение почечной дисфункции для госпитального прогноза больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2013;12(5):299–304).
- Vizir V.A., Berezin A.E. Cardiorenal syndrome. *Arterial Hypertension* 2011;2(16):100–109. Russian (Визир В.А., Березин А.Е. Кардиоренальный синдром. *Артериальная гипертензия* 2011;2(16):100–109).
- Abdollahi M.R., Huang S., Rodriguez S., Guthrie P.A., Smith G.D., Ebrahim S., Lawlor D.A., Day I.N., Gaunt T.R. Homogeneous assay of rs4343, an ACE I/D proxy, and an analysis in the British Women's Heart and Health Study (BWHHS). *Dis Markers* 2008;24(1):11–17.
- Puzyrev V.P., Kucher A.N., Babushkina N.P., Golubenko M.V., Bragina E.Ju., Nazarenko M.S., Tarasenko N.V., Goncharova I.A., Rudko A.A., Eremina E.R., Frejdin M.B., Markova V.V., Botkina O.Ju., Polovkova O.G., Zhejkova T.V., An A.R. Analysis of multilocus genotypes, haplotypes and linkage disequilibrium estimates for the polymorphisms in candidate genes for common diseases in Siberian populations. *Medical Genetics* 2011;10(2):36–48. Russian (Пузырев В.П., Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Голубенко М.В., Брагина Е.Ю., Назаренко М.С., Тарасенко Н.В., Гончарова И.А., Рудко А.А., Еремина Е.Р., Фрейдин М.Б., Маркова В.В., Боткина О.Ю., Половкова О.Г., Жейкова Т.В., Ан А.Р. Анализ мультилокусных генотипов, гаплотипов и оценка параметров неравновесия по сцеплению по полиморфным вариантам генов-кандидатов многофакторных заболеваний в сибирских популяциях. *Медицинская генетика* 2011;10(2):36–48).
- Puzyrev V.P., Makeeva O.A., Golubenko M.V. Genes of syntropies and cardiovascular continuum. *Vestnik VOGiS* 2006;10(3):479–490. Russian (Пузырев В.П., Макеева О.А., Голубенко М.В. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум. *Вестник ВОГиС* 2006;10(3):479–490).
- Schunkert H., Hense H.W., Holmer S.R., Stender M., Perz S., Keil U., Lorell B.H., Riegger G.A. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *New Engl J Med* 1994;330(23):1634–1638.
- Glavnik N., Petrovic D. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians. *Folia Biol (Praha)* 2007;53(2):69–70.
- Goncharova L.N., Birljukova D.V., Fedotkina L.K., Hasanova Z.B., Konovalova N.V., Timoshkina E.I., Semenova S.V., Snegovskoj V.A., Kuzovenkova O.N., Postnov A.Ju. The insertion-deletion polymorphism of angiotensin — converting enzyme gene at people with familial arterial hypertension — of the Mordovia Republic citizens. *A journal of science and theory. «Vestnik of Saint-Petersburg University»* 2009;11(1): 26–29. Russian (Гончарова Л.Н., Бирлюкова Д.В., Федоткина Л.К., Коновалова Н.В., Тимошкина Е.И., Семенова С.В., Снеговской В.А., Кузовенкова О.Н., Постнов А.Ю. Инсерционно-

- делеционный полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у лиц с семейной артериальной гипертензией коренного населения Республики Мордовия. Вестник Санкт-Петербургского университета 2009;11(1):26–29).
23. Pan M., Zhu J.H., Liu Z.H., Jiang W.P., Cui Z.C., Yu X.H., Li H.M., Yang X.J. Angiotensin-converting enzyme gene 2350 G/A polymorphism is associated with left ventricular hypertrophy but not essential hypertension. *Hypertens Res* 2007;30(1):31–37.
  24. Wang Y., Li Y., Fan J., Xu Y., Xiao P., Long Y., Yin Y. Association study of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene rs4340 and rs4343 Polymorphism with atrial fibrillation. *Heart* 2011;97:A57.
  25. Belbin O., Brown K., Shi H., Medway C., Abraham R., Passmore P., Mann D., Smith A.D., Holmes C., McGuinness B., Craig D., Warden D., Heun R., Kölsch H., Love S., Kalsheker N., Williams J., Owen M.J., Carrasquillo M., Younkin S., Morgan K., Kehoe P.G. A multi-center study of ACE and the risk of late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011;24(3):587–597.
  26. Sayed-Tabatabaei F.A., Houwing-Duistermaat J.J., van Duijn C.M., Witteman J.C. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and carotid artery wall thickness: a meta-analysis. *Stroke* 2003;34(7):1634–1639.
  27. Sayed-Tabatabaei F.A., Oostra B.A., Isaacs A., van Duijn C.M., Witteman J.C. ACE Polymorphisms. *Circulation Research* 2006;98(9):1123–1133.
  28. Mallamaci F., Zuccala A., Zoccali C., Testa A., Gaggi R., Spoto B., Martorano C., Curatola A., Misefari V., Cuzzola F., Romeo G., Zucchelli P. The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme is associated with nephroangiosclerosis. *Am J Hypertens* 2000;13 (4 Pt 1):433–437.
  29. Nakayama Y., Nonoguchi H., Kohda Y., Inoue H., Memetimin H., Izumi Y., Tomita K. Different Mechanisms for the progression of CKD with ACE gene polymorphisms. *Nephron Clin Pract* 2009;111(4):240–246.
  30. Ng D.P., Tai B.C., Koh D., Tan K.W., Chia K.S. Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: a meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects. *Diabetologia* 2005;48(5):1008–1016.
  31. El-Baz R., Settin A., Ismael A., Khaleel A.A., Abbas T., Tolba W., Abd Allah W., Sobh M.A. MTHFR C677T, A1298C and ACE I/D polymorphisms as risk factors for diabetic nephropathy among type 2 diabetic patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012;13(4):472–477.
  32. Rudnicki M., Mayer G. Significance of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular and renal disease. *Pharmacogenomics* 2009;10(3):463–476.
  33. Samuelsson O., Attman P., Larsson R., Mulec H., Rymo L., Weiss L., Ricksten A. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(4):481–486.
  34. Montasser M.E., Shimmin L.C., Gu D., Chen J., Gu C., Kelly T.N., Jaquish C.E., Rice T.K., Rao D.C., Cao J., Chen J., De-PeLiu, Whelton P.K., Hamm L.L., He J., Hixson J.E. Variation in genes that regulate blood pressure are associated with glomerular filtration rate in Chinese. *PLOS ONE* 2014;9(3): e92468.
  35. Huang W., Gallois Y., Bouby N., Bruneval P., Heudes D., Belair M.F., Krege J.H., Meneton P., Marre M., Smithies O., Alhenc-Gelas F. Genetically increased angiotensin I-converting enzyme level and renal complications in the diabetic mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(23):13330–13334.
  36. Danser A.H., Schalekamp M.A., Bax W.A., van den Brink A.M., Saxena P.R., Riegger G.A., Schunkert H. Angiotensin-converting enzyme in the human heart: effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995;92(6):1387–1388.
  37. Firouzabadi N., Tajik N., Shafiei M., Ebrahimi S.A., Bakhshandeh H. Interaction of A-240T and A2350G related genotypes of angiotensin-converting enzyme (ACE) is associated with decreased serum ACE activity and blood pressure in a healthy Iranian population. *European Journal of Pharmacology* 2011;668(1-2):241–247.
  38. Isaacs A., Sayed-Tabatabaei F.A., Njajou O.T., Witteman J.C., van Duijn C.M. The -514 C→T hepatic lipase promoter region polymorphism and plasma lipids: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3858–3863.
  39. Ayyappa K.A., Ghosh S., Mohan V., Radha V. Association of hepatic lipase gene polymorphisms with hypertriglyceridemia and low high-density lipoprotein-cholesterol levels among South Indian subjects without diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2013;15(6):503–512.
  40. Baum L., Ng M.C.Y., So W., Lam V.K., Wang Y., Poon E., Tomlinson B., Cheng S., Lindpaintner K., Chan J.C. Effect of Hepatic Lipase -514C→T polymorphism and its interactions with apolipoprotein C3 -482C→T and apolipoprotein E exon 4 polymorphisms on the risk of nephropathy in chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005;28(7):1704–1709.
  41. Verdier C., Ruidavets J.B., Bongard V., Taraszkiwicz D., Martinez L.O., Elbaz M., Ferrières J., Perret B. Association of hepatic lipase -514T allele with coronary artery disease and ankle-brachial index, dependence on the lipoprotein phenotype: The GENES Study. *PLoS One* 2013;8(7):e67805.
  42. Soyal S.M., Sandhofer A., Hahne P., Oberkofler H., Felder T., Iglseider B., Miller K., Krempler F., Patsch J.R., Paulweber B., Patsch W. Cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase gene polymorphisms: effects on hepatic mRNA levels, plasma lipids and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2011;216(2):374–380.
  43. Leung R.K.K., Wang Y., Ma R. C.W., Luk A.O.Y., Lam V., Ng M., So W.Y., Tsui S.K.W., Chan J.C.N. Using a multi-staged strategy based on machine learning and mathematical modeling to predict genotype-phenotype risk patterns in diabetic kidney disease: a prospective case-control cohort analysis. *BMC Nephrol* 2013;14:162.
  44. Hirano T. Lipoprotein abnormalities in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999;71:22–24.

Поступила 15.12.14 (Received 15.12.14)

## Эффективность диспергируемой формы периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией в клинической практике

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.19-23>

В.В. СКИБИЦКИЙ, А.В. ФЕНДРИКОВА

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар

Контактная информация: Скибицкий В.В. E-mail: [vvsdoctor@mail.ru](mailto:vvsdoctor@mail.ru)

**Цель исследования:** определение эффективности и удобства применения диспергируемой формы периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в условиях клинической практики. **Материал и методы.** В исследование были включены 52 пациента с АГ 1–2-й степени, впервые диагностированной или неконтролируемой на фоне терапии. Обследование пациентов включало электрокардиографию, общий и биохимический анализы крови, определение суточной альбуминурии, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Обследование повторяли через 12 нед терапии. Проводили анкетирование пациентов на 1-м визите для определения потенциальной потребности в приеме диспергируемых таблеток, а на последнем — для оценки удобства их приема. В зависимости от исходного уровня артериального давления (АД), риска развития сердечно-сосудистых осложнений пациентам назначали монотерапию диспергируемой формой периндоприла 10 мг/сут или комбинацию диспергируемого периндоприла 10 мг/сут с индапамидом ретард 1,5 мг/сут. Промежуточную оценку эффективности и безопасности терапии проводили через 2 и 4 нед, окончательную — через 12 нед от момента включения в наблюдение. **Результаты.** Через 2 нед терапии целевой уровень АД был зарегистрирован у 22 (42,3%) больных, еще через 2 нед — у 35 (67,3%), а через 12 нед — у 50 (96,2%). Достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение систолического и диастолического АД, по результатам офисного измерения и самоконтроля АД, а также частоты сердечных сокращений (ЧСС) наблюдали уже через 2 нед лечения и данная тенденция сохранялась до 12-й нед. Кроме того, терапия сопровождалась достоверным снижением суточной альбуминурии, концентрации креатинина в сыворотке крови и увеличением СКФ. По результатам опроса, 71,4% пациентов предпочитали диспергируемую форму периндоприла обычной, считая ее более удобной, эффективной и применимой в различных житейских ситуациях. **Заключение.** Использование у пациентов с АГ диспергируемой формы периндоприла как в виде монотерапии, так и в комбинации с диуретиком обеспечивает быстрое и существенное снижение АД, достижение целевых уровней АД в большинстве случаев. Кроме того, терапия сопровождается достоверным позитивным влиянием на ЧСС и функциональное состояние почек. Лечение с использованием растворимой формы периндоприла хорошо переносится, оценивается пациентами как удобное и эффективное.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, диспергируемая форма периндоприла.

## Effectiveness of Dispersible Forms of Perindopril in Patients With Uncontrolled Arterial Hypertension in Clinical Practice

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.19-23>

V.V. SKIBITSKIY, A.V. FENDRIKOVA

Effectiveness of Dispersible Forms of Perindopril in Patients With Uncontrolled Arterial Hypertension in Clinical Practice Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Contact information: Skibitskiy V.V. E-mail: [vvsdoctor@mail.ru](mailto:vvsdoctor@mail.ru)

**Aim.** The study was aimed at evaluating the efficacy and usability of a dispersible form of perindopril in patients with arterial hypertension (HT) in clinical practice. **Materials and methods.** The study enrolled 52 patients with newly diagnosed or uncontrolled HT of grade 1–2. The baseline assessment consisted of physical examination, instrumental and laboratory tests, including electrocardiography, clinical and biochemical blood tests, measurement of daily albuminuria, and estimation of glomerular filtration rate (GFR). The assessment was repeated at 12 weeks of treatment. The patients were asked to complete questionnaires at the first visit, in order to determine the potential need for administration of dispersible tablets, and at the last visit, to evaluate the convenience of their use. Depending on the baseline blood pressure (BP) and the risk for cardiovascular events, patients were treated with perindopril dispersible form 10 mg/daily in monotherapy, or with combination of perindopril 10 mg/daily in the dispersible form and indapamide retard 1.5 mg/daily. The interim assessments of the treatment efficacy and safety were carried out at 2 and 4 weeks, and the final assessment was performed at 12 weeks from inclusion. **Results.** The target BP was achieved in 22 (42.3%) patients at 2 weeks, 35 (67.3%) patients at 4 weeks, and 50 (96.2%) patients at 12 weeks of treatment. The reductions in systolic and diastolic BP, assessed by office BP measurements and BP self-control, as well as reduction in heart rate became significant ( $p < 0.001$ ) as earlier as after 2 weeks of treatment, and this trend continued up to 12 weeks. In addition, the treatment was associated with by a significant reduction in daily albuminuria, serum creatinine, and increase in GFR. According to the survey data, 71.4% of patients preferred dispersible form of perindopril to the ordinary one, considering it as more convenient, effective and applicable in various everyday situations. **Conclusion.** In patients with HT, the dispersible form of perindopril in monotherapy and in combination with a diuretic provides a rapid and substantial BP reduction, as well as the achievement of target BP values in the majority of cases. In addition, such a treatment is associated with a significant positive effect on the heart rate, as well as on the renal function. Treatment with a soluble form of perindopril is well tolerated by patients and is estimated by them as a convenient and effective one.

**Key words:** arterial hypertension; dispersible form of perindopril.

Российские и зарубежные эпидемиологические исследования, выполненные в последние годы, свидетельствуют о том, что, несмотря на достижения медицинской науки в области гипертензиологии, эффективность лечения больных артериальной гипертензией (АГ) остается недостаточной [1–3]. Так, согласно результатам крупного российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, целевые уровни артериального давления (АД) на фоне антигипертензивной терапии регистрируются у 23% больных [4]. Причины, определяющих неудовлетворительный контроль АД, много, и одна из значимых — недостаточная приверженность пациентов терапии, которая зависит от множества факторов, в том числе от переносимости и удобства приема лекарственных препаратов [5]. Совершенствование лекарственных форм известных препаратов является одним из путей оптимизации антигипертензивной терапии [6].

В последние годы на российском рынке появилась диспергируемая форма хорошо изученного и эффективного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприла аргинин (престариум А). Легко растворяясь в полости рта, диспергируемая форма периндоприла полностью биоэквивалентна обычной форме и обеспечивает плавное и клинически значимое снижение АД. Вместе с тем у врачей первичного звена сохраняются сомнения и вопросы по применению данного препарата у пациентов с АГ. В этой связи нами было проведено исследование, целью которого являлось определение эффективности и удобства применения диспергируемой формы периндоприла у пациентов с неконтролируемой АГ в условиях клинической практики.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие врачи (терапевты и кардиологи) поликлиник Краснодара, которые последовательно включали для наблюдения больных АГ, обратившихся за медицинской помощью. Критериями включения являлись: 1) АГ 1–2-й степени [7, 8]; 2) впервые выявленная АГ или АГ, неконтролируемая предшествующей антигипертензивной терапией. Критерии исключения: непереносимость или противопоказания к назначению ингибиторов АПФ; клинически проявляющиеся формы ишемической болезни сердца; перенесенные острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес до включения в исследование; хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса NYHA; сложные нарушения ритма и проводимости; симптоматическая АГ; тяжелые соматические или психические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз и низкую приверженность терапии.

В исследование были включены 52 пациента с неконтролируемой АГ (19 мужчин и 33 женщины, средний возраст  $53,07 \pm 0,78$  года). Обследование пациентов включало основные антропометрические показатели, электрокардиографию, общий и биохимический анализы крови. У всех больных исходно и после 12 нед наблюдения определяли уровень альбуминурии за сутки, креатинина в сыворотке крови и

рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы СКД-EPI. Кроме того, проводили анкетирование на 1-м визите для определения потенциальной потребности в приеме диспергируемых таблеток, а на последнем — для оценки удобства их приема.

После оценки соответствия критериям включения и исключения больным с впервые выявленной АГ 1-й степени и средним риском развития сердечно-сосудистых осложнений — ССО (Фрамингемская шкала) [7, 8] назначали монотерапию диспергируемой формой периндоприла 10 мг (престариум А, «Servier») утром, а при 2-й степени АГ или высоком риске — комбинацию диспергируемого периндоприла 10 мг с индапамидом ретард 1,5 мг утром (арифон ретард, «Servier»). Пациентам с АГ, неконтролируемой на предшествующей терапии, на «старте» исследования назначали комбинацию диспергируемого периндоприла 10 мг/сут и индапамида ретард 1,5 мг/сут. Промежуточную оценку эффективности и безопасности терапии проводили через 2 и 4 нед (2-й и 3-й визиты), окончательную — через 12 нед от момента включения в наблюдение (4-й визит). В отсутствие достижения целевых уровней АД на фоне монотерапии на 2-м или 3-м визите предполагалось добавление индапамида ретард 1,5 мг/сут к периндоприлу. В течение всего периода исследования больные вели дневник самоконтроля АД. Кроме того, через 12 нед лечения пациентам предлагалось оценить удобство и преимущества применения диспергируемой формы периндоприла.

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6. Количественные признаки представлены в виде  $M \pm m$ . Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью *t*-критерия с уровнем значимости  $p < 0,05$ . Множественные сопоставления проводили между качественными признаками по  $\chi^2$ -критерию с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализ анамнестических и клинических данных на момент включения в исследование показал, что в сформированной выборке пациентов была относительно непродолжительная длительность АГ, практически у каждого больного были выявлены 2 модифицируемых фактора риска и более, в 90,4% случаев — электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка (индекс Соколова—Лайона  $> 3,5$  мВ,  $RaVL > 1,1$  мВ [8]) у каждого третьего — сердечно-сосудистые заболевания или сахарный диабет 2-го типа (табл. 1). Таким образом, у абсолютного числа больных имелся высокий или очень высокий риск развития ССО.

Из 52 больных лишь 8 (15,4%) не лечились на момент обращения к врачу, 14 (26,9%) получали монотерапию: ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА), 30 (57,7%) — комбинацию двух антигипертензивных препаратов, при этом 13 пациентов из 30 принимали фиксированные комбинации. Свободные комбинации антигипертензивных препаратов у 12 пациентов включали ингибитор АПФ и диуретик, у 5 — ингибитор АПФ и дигидропиридиновый антагонист кальция, фиксированные комбинации — ингибитор АПФ или БРА и диуретик.

Потенциальная потребность в диспергируемой форме препарата оценивалась при анализе ответов на вопросы анкеты. На вопрос «Сложно ли Вам проглотить таблетки без воды?»

положительно ответили 37 (71,2%) пациентов. Кроме того, при невозможности запить таблетку водой 18 (34,6%) человек примут ее позже, 15 (28,8%) — разжуют и проглотят и 19 (36,6%) проглотят ее, не запивая. Таким образом, более 50% больных при отсутствии условий для приема таблетки нарушат режим или условия дозирования препарата. В этой связи вполне закономерно, что все пациенты сочли возможность приема растворимых форм таблетированных препаратов очень удобной.

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с АГ, включенных в исследование**

Показатель	Значение
Возраст, годы	53,07±0,78
Мужчины/женщины	19 (36,5)/33 (63,5)
Длительность АГ, годы	4,06±0,61
Количество пациентов с АГ 1-й степени	19 (36,5)
Количество пациентов с АГ 2-й степени	33 (65,5)
Гиподинамия	46 (88,5)
ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup>	24 (46,2)
Дислипидемия	30 (57,7)
Курение	16 (30,8)
Гипертрофия левого желудочка	47 (90,4)
Хроническая болезнь почек	27 (51,9)
Нарушение мозгового кровообращения (в анамнезе)	17 (32,7)
Сахарный диабет 2-го типа	5 (9,6)
Хроническая сердечная недостаточность I ФК	17 (32,7)

*Примечание.* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), если не указано другое. АГ — артериальная гипертония; ИМТ — индекс массы тела; ФК — функциональный класс.

Несмотря на то что 49 из 52 больных были отнесены в группу высокого или очень высокого риска, врачи сочли возможным назначить на старте монотерапию диспергируемой формой периндоприла не только при впервые выявленной АГ (5 пациентов), но и при предшествующем недостаточном контроле АД на фоне приема одного антигипертензивного препарата (8 из 14 пациентов). Таким образом, комбинация диспергируемого периндоприла и индапамида ретард на 1-м визите была рекомендована 39 (75%) больным.

Через 2 нед терапии целевой уровень АД был зарегистрирован у 22 (42,3%) человек. На этом визите 9 пациентам, у которых монотерапия ородисперсной формой периндоприла была недостаточно эффективной, дополнительно рекомендован индапамид ретард. Еще через 2 нед (3-й визит) целевые уровни АД установлены у 35 (67,3%) больных, а через 12 нед (4-й визит) — у 50 (96,2%).

Достоверное снижение как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) АД по результатам офисного измерения наблюдалось уже через 2 нед лечения, и данная тенденция сохранялась до 4-го визита (табл. 2).

Аналогичная динамика регистрировалась и при анализе данных самоконтроля АД (табл. 3).

Кроме того, отмечена нормализация числа сердечных сокращений (ЧСС), что является одним из важных аспектов оптимальной антигипертензивной терапии (см. табл. 2).

В настоящее время большое внимание при лечении пациентов с АГ уделяется возможности антигипертензивных препаратов улучшать функциональное состояние почек. В нашем исследовании оценивалась динамика уровня суточ-

ной альбуминурии, креатинина в плазме крови и СКФ на фоне лечения (табл. 4).

**Таблица 2. Динамика САД, ДАД и ЧСС, по данным офисных измерений на фоне терапии**

Визит	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ЧСС, уд/мин
1-й	159,45±0,81	93,05±0,65	76,49±1,23
2-й	138,77±1,17*	83,83±0,81*	71,03±0,95*
3-й	131,19±0,86*	77,68±0,65*	68,43±4,53*
4-й	124,24±0,54*	74,72±0,58*	67,8±0,91

*Примечание.* Здесь и в табл. 3, 4: данные представлены в виде  $M \pm m$ . САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — число сердечных сокращений. \* —  $p < 0,01$  для изменения показателей на каждом последующем визите по сравнению с предыдущим.

**Таблица 3. Динамика САД и ДАД на фоне терапии, по данным самоконтроля**

Визит	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
1-й	158,26±0,9	91,06±0,63
2-й	140,84±1,35*	82,84±1,01*
3-й	131,13±1,1*	79,13±0,79*
4-й	126,99±0,6*	77,33±0,6*

**Таблица 4. Динамика уровня альбуминурии, креатинина в суворотке крови и СКФ на фоне антигипертензивной терапии**

Показатель	1-й визит	4-й визит
Альбуминурия, мг/сут	51,94±1,05	44,14±1,23*
Креатинин, мкмоль/л	79,59±1,69	75,98±1,61*
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	82,94±2,58	87,37±2,49*

*Примечание.* СКФ — скорость клубочковой фильтрации. \* —  $p < 0,01$  для изменений показателей на фоне терапии.

Через 12 нед применения диспергируемой формы периндоприла в монотерапии и в комбинации с индапамидом ретард отмечалось достоверное снижение уровня суточной альбуминурии и увеличение СКФ.

На 4-м визите больным предлагалось оценить удобство новой растворимой формы периндоприла. Результаты опроса показали, что большинству пациентов такая форма лекарственного препарата понравилась, а при наличии выбора 71,4% предпочтут диспергируемую форму обычной.

Кроме того, 45,7% опрошенных ответили, что такой периндоприл удобнее принимать в любой ситуации, 34,3% — на работе, когда нет времени, 20% — если забыли принять таблетку вовремя, 17% — при отсутствии воды, 14% — в дороге. Все больные отметили удобство растворимой формы, 57% обратили внимание на то, что диспергируемые таблетки эффективны, 34% — что они быстро всасываются в полости рта.

Нежелательные явления за 12 нед наблюдения ни у одного из пациентов отмечены не было.

## Обсуждение

Результаты нашего исследования можно разделить условно на 2 части: активность врачей в отношении проведения антигипертензивной терапии и оценка эффективности диспергируемой формы периндоприла в монотерапии и в комбинации с индапамидом ретард.

Анализ тактики назначения фармакотерапии показал, что даже при высоком и очень высоком риске развития ССО у пациентов с АГ, в том числе 2-й степени, в 25% случаев врачи поликлиник предпочитают использование монотерапии, тогда как современные рекомендации достаточно четко указывают на целесообразность применения комбинации 2 антигипертензивных препаратов [7, 8].

Назначение больным с впервые выявленной и неэффективно леченной АГ диспергируемой формы периндоприла в виде монотерапии или в комбинации с диуретиком обеспечивало достижение целевых уровней АД в 96,2% случаев. Важно и то, что уже через 2 нед отмечалась достоверная позитивная динамика САД и ДАД.

Нормализация АД сопровождалась также урежением ЧСС до оптимальной. Данный результат имеет большой практическое значение. Во-первых, в очередной раз доказывает, что уровень АД и ЧСС являются взаимосвязанными гемодинамическими величинами. Следовательно, у больных АГ при наличии тахикардии не следует необдуманно и без показаний назначать  $\beta$ -адреноблокаторы. Во-вторых, результаты крупных исследований свидетельствуют, что у лиц с неконтролируемой АГ высокая ЧСС является независимым предиктором смерти от ССО [9, 10]. Вместе с тем показано, что использование  $\beta$ -адреноблокаторов при АГ без ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности несмотря на уменьшение ЧСС не обеспечивает существенного улучшения прогноза. Более того, у пациентов с АГ адекватный контроль АД является прогностически более значимым, чем контроль ЧСС на фоне применения пульсурежающих препаратов [11]. Таким образом, применение терапии, включающей диспергируемую форму периндоприла, обеспечивает оптимальный гемодинамический эффект: контроль не только АД, но и ЧСС, даже без  $\beta$ -адреноблокаторов.

Применение растворимого периндоприла сопровождалось достоверным улучшением функционального состояния почек. Важно, что данный эффект развивался в достаточно короткие сроки — за 12 нед. Способность периндоприла, в том числе в комбинации с индапамидом ретард, обеспечивать нефропротекцию у пациентов с АГ показана во многих исследованиях [12, 13]. Результаты нашей работы свидетельствуют о сопоставимости эффектов двух форм периндоприла — диспергируемой и обычной.

Важным разделом нашего исследования являлась оценка отношения пациентов к ородисперсной форме периндоприла. Большинство больных расценили растворимую таблетку как очень удобную и предпочтительную форму фармакотерапии, которая позволяет контролировать симптомы заболевания в различных, порой дискомфортных, житейских ситуациях.

## Заключение

Использование у пациентов с впервые выявленной и неконтролируемой артериальной гипертонией диспергируемой формы периндоприла как в виде монотерапии, так и в комбинации с диуретиком обеспечивает быстрое и существенное снижение артериального давления, достижение его целевых уровней в большинстве случаев. Кроме того, терапия сопровождается достоверным позитивным влиянием на частоту сердечных сокращений, а также функциональное состояние почек. Лечение с использованием растворимой формы периндоприла хорошо переносится, оценивается пациентами как удобное и эффективное.

Можно предполагать, что назначение диспергируемого периндоприла может способствовать повышению приверженности терапии широкого круга больных артериальной гипертонией и обеспечивать потенциальную возможность улучшения прогноза.

### Сведения об авторах:

**ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар**

*Кафедра госпитальной терапии*

Скибицкий В.В. - д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Фендрикова А.В. - к.м.н., доцент кафедры.

E-mail: vvsdoctor@mail.ru

### Information about the author:

**Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia**

Skibitskiy V.V. - MD, professor.

E-mail: vvsdoctor@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

- Chazova I.E., Fomin V.V., Razuvaeva M.A., Vighdorichik A.V. Resistant and uncontrolled essential hypertension in the Russian Federation: epidemiological characteristics and treatment approaches (Russian register of uncontrolled and resistant arterial hypertension — REGATA «Resistant essential hypertension»). *Cardiological vestnik* 2011;6(1):40–48. Russian (Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А. Вигдорчик А.В. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертония в Российской Федерации: эпидемиологическая характеристика и подходы к лечению (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертонии РЕГАТА «РЕЗИСТЕНТНАЯ ГИПЕРТОНИЯ АрТериАльная»). *Кардиологический вестник* 2011;6(1):40–48.)
- Asgary R., Sckell B., Alcibes A., Naderi R., Schoenthaler A., Ogedegbe G. Rates and Predictors of Uncontrolled Hypertension Among Hypertensive Homeless Adults Using New York City Shelter-Based Clinics. *Ann Fam Med* 2016;14:41–46. doi: 10.1370/afm.1882.

3. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Kramer H., Banegas J.R., Giampaoli S., Joffres M.R., Poulter N., Primatesta P., Stegmayr B., Thamm M. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43:10–17. PMID: 14638619
4. Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Y., Zhernakova Y.V., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov A.V., Nedogoda S.V., Oshchepkova E.V., Romanchuk S.A., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Chazova I.E., Shlyakhto E.V. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014;13(4):4–14. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 Russian (Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дуляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубочева И.А., Чазова И.Е., Шлякто Е.В. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(4):4–14. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14)
5. Hedna K., Hakkarainen K.M., Gyllensten H., Jönsson A.K., Andersson-Sundell K., Petzold M., Hägg S. Adherence to Antihypertensive Therapy and Elevated Blood Pressure: Should We Consider the Use of Multiple Medications? *PLoS ONE* 2015;10(9):e0137451. doi:10.1371/journal.pone.0137451
6. Leonova M.V. The new dispersible forms and drug delivery systems: especially oral dispersible forms. *Medicine case* 2009;2:21–31; 3:18–26. Russian (Леонова М.В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. *Лечебное дело* 2009;2:21–31; 3:18–26.)
7. Diagnostic and treatment of hypertension. Russian guidelines (fourth revision). *Systemic hypertension* 2010;3:5–26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010;3:5–26.)
8. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2190.
9. Gillmann MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125:1148–1154.
10. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001;37:1256–1261.
11. Poulter NR, Dobson JE, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Campbell NR. Baseline heart rate, antihypertensive treatment and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1154–1161.
12. Ruilope L, Segura J. Renal protection in diabetic patients: benefits of first-line combination of perindopril-ındapamide (Preterax). *J Hypertens* 2006;24(Suppl. 3):s9–s12.
13. Mourad J, Le Jeune S. Evaluation of high dose of perindopril/ ındapamide fixed combination in reducing blood pressure and improving end-organ protection in hypertensive patients *Current medical research and opinion* 2009;9(25):2271–2280.

Поступила 04.12.15 (Received 04.12.15)

**КАФЕДРА КАРДИОЛОГИИ (зав. кафедрой – проф. А.В. Ардашев)  
ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России**  
продолжает проведение циклов усовершенствования врачей на платной основе в 2016 г.  
По окончании циклов выдаются Свидетельства о повышении квалификации  
и Сертификаты специалистов в установленном порядке.

**ЦИКЛЫ ПРОВОДЯТСЯ В СЛЕДУЮЩИЕ СРОКИ:**

1. «Кардиология» (профессиональная переподготовка)	25 января – 14 мая 2016 г. 05 сентября – 24 декабря 2016 г. (16 недель)
2. «Клиническая кардиология» (сертификационный)	01 февраля – 27 февраля 2016 г. 28 марта – 23 апреля 2016 г. 19 сентября – 15 октября 2016 г. 14 ноября – 10 декабря 2016 г. (4 недели)
3. «Фибрилляция предсердий» (тематический)	30 мая – 11 июня 2016 г. (2 недели)
4. «Клиническая аритмология» (тематический)	01 февраля – 13 февраля 2016 г. 19 сентября – 01 октября 2016 г. 14 ноября – 26 ноября 2016 г. (2 недели)
5. «Сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть» (тематический)	28 марта – 09 апреля 2016 г. (2 недели)
6. «Интервенционные методы диагностики и лечения в кардиологии» (тематический)	16 мая – 28 мая 2016 г. (2 недели)
7. «Сердце и сон» (тематический)	11 апреля – 23 апреля 2016 г. (2 недели)
8. Клиническая электрофизиология (подготовка к сдаче Европейского сертификационного экзамена по аритмологии) (тематический, на английском языке)	12 декабря – 24 декабря 2016 г. (2 недели)
9. Клиническая ординатура по кардиологии	с 01 сентября 2016 г. (2 года)

**Занятия проводятся в ФНКЦ ФМБА России**  
по адресу: 115682 Москва, Ореховый бульвар, д. 28, цокольный этаж, учебный класс 41.  
Информация на сайте: <http://ardashev-arrhythmia.ru/>  
Справки по телефону: 8-916-715-87-72, зав. учебной частью – Конев Алексей Васильевич

## Сравнительная оценка $\beta$ -адреноблокатора и ингибитора If-каналов у больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.24-29>

С.Г. КАНОРСКИЙ, Ю.В. БОРИСЕНКО

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар

Контактная информация: Канорский С.Г. E-mail: [kanorskysg@mail.ru](mailto:kanorskysg@mail.ru)

Лечение больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) остается в значительной степени эмпирическим, так как ни один из способов терапии не улучшал прогноз пациентов. В проспективном рандомизированном исследовании у 126 больных ХСН и фракцией выброса ЛЖ 50% и более сопоставлялась эффективность бисопролола ( $n=62$ ) и ивабрадина ( $n=64$ ) при длительном лечении. Оценка клинического статуса, толерантности к физической нагрузке (ТФН), качества жизни, уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в крови, параметров эхокардиографии проведена исходно и через 12 мес терапии. В отличие от бисопролола ивабрадин существенно повышал у больных ТФН, качество жизни, снижал уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, улучшал эхокардиографические показатели активного расслабления и податливости ЛЖ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ивабрадин, бисопролол, левый желудочек, диастолическая дисфункция.

## Comparative Evaluation of $\beta$ -Adrenoblocker and if-Channel Inhibitor in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.24-29>

S.G. KANORSKY, Yu.V. BORISENKO

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Contact information: Kanorsky S.G. E-mail: [kanorskysg@mail.ru](mailto:kanorskysg@mail.ru)

Treatment of patients with chronic heart failure (CHF) and preserved left ventricular (LV) ejection fraction remains largely empirical, as none of the methods of therapy improves the prognosis of patients. In a prospective randomized study on 126 patients with CHF and LV ejection fraction  $\geq 50\%$  we compared effectiveness of long-term treatment with bisoprolol ( $n=62$ ) and ivabradine ( $n=64$ ). Assessment of clinical status, exercise tolerance (ET), quality of life, blood level of N-terminal brain natriuretic peptide precursor, and parameters of echocardiography was performed at baseline and after 12 months of therapy. Unlike bisoprolol ivabradine, significantly improved exercise tolerance, quality of life, and reduced level of N-terminal brain natriuretic peptide precursor. Improvement of echocardiographic indices of active relaxation and compliance of the left ventricle was also observed. Key words: heart failure with preserved ejection fraction; ivabradine; bisoprolol; left ventricle diastolic dysfunction.

Key words: heart failure; preserved ejection fraction; ivabradine; bisoprolol; left ventricle diastolic dysfunction.

В связи с старением населения распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в современном мире достигла масштабов эпидемии, причем ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) встречается по меньшей мере в 50% всех случаев [1]. Прогноз ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ несколько лучше, чем при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [2–4]. Между тем эффективное лечение больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ не разработано [5] и проводится по принципу коррекции факторов, способствующих ее прогрессированию [6, 7].

Повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) ассоциируется с увеличением риска смерти и повторной госпитализации пациентов с ХСН [8]. Поэтому представляется логичным назначение больным с ХСН препаратов, урежающих ритм сердца. Однако  $\beta$ -адреноблокаторы, снижая ЧСС, не улучшали диастолическую функцию ЛЖ, не обеспечивали клинических преимуществ пациентам с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ [9], что может быть связано с сопутствующими эффектами этих пре-

паратов [10]. Ингибитор If-каналов ивабрадин может рассматриваться в качестве альтернативы  $\beta$ -адреноблокаторам при лечении больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [11, 12]. При этом эффективность терапии ивабрадином у больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ остается малоизученной.

Цель настоящего исследования — сравнение эффективности бисопролола и ивабрадина при длительном лечении ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у больных с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца (ИБС).

### Материал и методы

В исследовании участвовали 126 больных в возрасте от 51 до 70 лет с ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца и сохраненной ФВ ЛЖ на фоне гипертонической болезни III стадии и ИБС со стенокардией напряжения I–II ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества.

Критерии включения в исследование: артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе; ИБС со стенокардией не выше II ФК в анамнезе; одышка, утомляемость, сердцебиение при физической нагрузке; ФВ ЛЖ 50% и более; синусовый ритм

© С.Г. Канорский, Ю.В. Борисенко, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 2: 24–29

с частотой в покое 70 уд/мин и более; 1-й тип диастолической дисфункции ЛЖ (с замедленной релаксацией); подписанное информированное согласие.

Наличие у пациентов диастолической дисфункции ЛЖ констатировали в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов [13] и с учетом рекомендаций Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации эхокардиографии [14].

В исследование не включали больных с гемодинамически значимым поражением клапанов сердца; кардиомиопатиями; перенесенным острым коронарным синдромом или инсультом; синдромом слабости синусового узла; фибрилляцией предсердий; атриовентрикулярной блокадой II—III степени; вторичной АГ; индексом массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>; заболеваниями органов дыхания с дыхательной недостаточностью; анемией (уровень гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин); нарушениями функции печени или почек; сахарным диабетом, при котором требовалась инсулинотерапия.

Получено одобрение локального Комитета по этике на проведение исследования.

Лечение АГ проводили, переводя пациентов на прием фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин (престанс, «Servier», Франция), титруя дозу от 5/5 до 10/5, 5/10 и 10/10 мг 1 раз в сутки до достижения и поддержания офисного артериального давления ниже 140 и 90 мм рт.ст. После рандомизации больные получали один из вариантов терапии, урежающей частоту синусового ритма: бисопролол (конкор, «Merck», Германия) с титрованием дозы от 1,25 до 10 мг 1 раз в сутки или ивабрадин (кораксан, «Servier», Франция) — от 2,5 до 7,5 мг 2 раза в сутки до достижения ЧСС в покое 55—60 уд/мин.

Комплексное обследование больных проводили исходно и через 12 мес подобранной терапии; кроме общеклинического исследования, обследование включало электрокардиографию в 12 отведениях; тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ); тредмил-тест в соответствии с модифицированным протоколом Bruce; оценку клинического состояния по шкале ШОКС в модификации В.Ю. Мареева, оценку качества жизни с использованием Миннесотского опросника (MLHFQ); определение концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови на анализаторе COBAS H 232, эхокардиографию (ЭхоКГ).

ЭхоКГ (в М- и В-режиме, импульсновольтную, в том числе тканевую, доплерографию) выполняли по стандартным рекомендациям [14, 15] с использованием ультразвуковой системы

Aloka Alpha 7 и векторного датчика с частотой 2,5 МГц. Размер и объем ЛЖ определяли по методу Simpson. Рассчитывали объем левого предсердия (ЛП), ФВ ЛЖ в автоматическом режиме с помощью интегрированного программного обеспечения, массу миокарда ЛЖ по формуле R.V. Devereux.

Для оценки диастолической функции ЛЖ использовали максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е) и наполнения в систолу предсердий (А), их соотношение (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT). Показатели Е, А и DT оценивали из апикального доступа в проекции четырехкамерного сечения с помощью импульсновольтной доплерографии, размещая контрольный объем между концами створок митрального клапана. Максимальную скорость диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (e') определяли при помощи импульсновольтной тканевой доплерографии из апикального доступа, устанавливая контрольный объем на митральное кольцо в области межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ. Величину e' получали путем усреднения скоростей из области межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ. Значения отношения Е/е' усредняли из 3 последовательных сердечных циклов.

В статистическую обработку включали только результаты обследования пациентов, полностью выполнивших протокол исследования. Применяли пакет прикладных программ Statistica 6.1. Образовавшиеся группы проверяли на нормальность распределения с помощью одностороннего теста Колмогорова—Смирнова. Все данные представлены в виде средней арифметической (*M*), стандартного отклонения средней арифметической (*SD*). Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли по критерию *t* Стьюдента, по качественным — с использованием критерия  $\chi^2$ , признавая их статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Сформированные 2 группы пациентов оказались хорошо сбалансированными по ряду показателей (табл. 1).

Изменения некоторых показателей гемодинамики, нагрузочных тестов, биохимического исследования крови, качества жизни и ЭхоКГ в процессе длительной терапии, включавшей бисопролол или ивабрадин, представлены в табл. 2 и 3.

**Таблица 1. Исходные демографические и клинические показатели больных, рандомизированных в группы бисопролола или ивабрадина**

Показатель	Бисопролол (n=62)	Ивабрадин (n=64)	<i>p</i>
Возраст, годы	63,8±7,2	64,5±7,7	0,943
Мужчины	28 (45,2)	32 (50,0)	0,867
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,6±3,5	27,5±3,9	0,902
Курение в настоящее время	7 (11,3)	10 (15,6)	0,716
<b>ХСН</b>			
II ФК	58 (93,5)	61 (95,3)	0,956
III ФК	4 (6,5)	3 (4,7)	0,964
<b>Ишемическая болезнь сердца</b>			
стенокардия I ФК	52 (83,9)	55 (85,9)	0,969
стенокардия II ФК	10 (16,1)	9 (14,1)	0,974
Сахарный диабет 2-го типа	17 (27,4)	20 (31,3)	0,871

*Примечание.* Данные представлены в виде абсолютного числа больных или  $M \pm SD$ . ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс.

**Таблица 2. Динамика показателей гемодинамики, нагрузочных тестов, качества жизни, NT-proBNP и ЭхоКГ на фоне терапии, включавшей бисопролол**

Показатель	Исходно (n=62)	Через 12 мес (n=62)	p
ЧСС, уд/мин	72,3±8,7	59,0±6,8	<0,01
Систолическое АД, мм рт.ст.	151,4±23,9	127,5±17,1	<0,01
Диастолическое АД, мм рт.ст.	93,9±12,5	79,2±8,0	<0,01
Расстояние в ТШХ, м	351,6±27,4	372,5±37,7	0,07
ТФН, MET ед.	6,35±1,18	6,48±1,35	0,16
Клиническое состояние, баллы	1,3±0,3	1,1±0,2	0,03
Качество жизни, баллы	34,3±6,2	32,5±5,3	0,24
NT-proBNP, пг/мл	470,2±41,8	465,1±37,5	0,48
Переднезадний диаметр ЛП, см	4,19±0,27	4,13±0,24	0,56
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	39,3±8,8	38,5±8,3	0,72
КДР ЛЖ, см	5,34±0,26	5,20±0,22	0,23
ФВ ЛЖ, %	58,6±6,5	62,7±7,0	<0,01
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	147,0±10,1	130,5±9,2	<0,01
E/A, ед.	0,69±0,20	0,72±0,22	0,15
IVRT, мс	103,8±9,1	98,1±8,6	0,27
DT, мс	232,5±18,4	226,9±16,3	0,51
e', см/с	5,17±1,06	5,44±1,25	0,16
E/e', ед.	10,3±2,5	10,1±2,3	0,69

*Примечание.* Здесь и в табл. 3 ЭхоКГ — эхокардиография; ЧСС — частота сердечных сокращений; АД — артериальное давление; ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой; ТФН — толерантность к физической нагрузке; NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ЛП — левое предсердие; КДР — конечный диастолический размер; ЛЖ — левый желудочек; ФВ — фракция выброса; ИММ — индекс массы миокарда; E — максимальная скорость раннего диастолического наполнения; A — максимальная скорость раннего наполнения в систолу предсердий; IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ; DT — время замедления кровотока раннего диастолического наполнения.

**Таблица 3. Динамика показателей гемодинамики, нагрузочных тестов, NT-proBNP, качества жизни и ЭхоКГ на фоне терапии, включавшей ивабрадин**

Показатель	Исходно (n=64)	Через 12 мес (n=64)	p
ЧСС, уд/мин	73,1±8,2	58,4±6,7	<0,01
Систолическое АД, мм рт.ст.	149,0±22,7	127,6±17,5	<0,01
Диастолическое АД, мм рт.ст.	92,6±11,5	80,4±8,3	<0,01
Расстояние в ТШХ, м	355,8±27,6	432,7±41,2	<0,01
ТФН, MET ед.	6,48±1,30	7,21±1,49	0,02
Клиническое состояние, баллы	1,2±0,2	1,0±0,2	0,04
Качество жизни, баллы	33,8±6,5	27,9±4,8	<0,01
NT-proBNP, пг/мл	460,4±40,7	438,6±33,5	0,03
Переднезадний диаметр ЛП, см	4,17±0,24	3,91±0,21	0,08
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	39,0±8,7	35,8±7,3	0,04
КДР ЛЖ, см	5,22±0,20	5,05±0,17	0,16
ФВ ЛЖ, %	59,0±6,6	64,7±7,5	<0,01
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	144,3±9,7	127,2±8,3	<0,01
E/A, ед.	0,66±0,19	0,89±0,25	<0,01
IVRT, мс	104,2±8,5	92,7±8,0	<0,01
DT, мс	233,3±17,8	219,2±14,5	0,03
e', см/с	5,20±1,14	6,37±1,37	<0,01
E/e', ед.	9,8±2,1	8,8±2,0	0,02

Наличие у обследованных диастолической дисфункции ЛЖ I-го типа подтверждалось величиной E/A менее 0,8 (с учетом возраста), IVRT более 100 мс и DT более 200 мс, дилатацией ЛП. При этом отношение E/e' не превышало 15, что позволяло констатировать отсутствие явного повышения конечного диастолического давления в ЛЖ в покое, характерного для более тяжелого 2-го типа диастолической дисфункции ЛЖ.

В обеих группах удавалось обеспечить желаемое урежение ЧСС под действием средней дозы бисопролола 6,3±3,4 мг/сут, ивабрадина — 13,5±1,6 мг/сут. Для достижения целевого уровня артериального давления в большинстве случаев применяли

периндоприл/амлодипин в начальной дозе 5/5 мг/сут (66,1 и 57,8% случаев в группах бисопролола и ивабрадина соответственно;  $p>0,05$ ). Среднее расстояние, пройденное в ТШХ, и толерантность к физической нагрузке (ТФН) существенно увеличивались только при лечении ивабрадином. Кроме того, только в группе ивабрадина повышалось качество жизни пациентов, снижались уровень NT-proBNP и индекс объема ЛП. В обеих группах при длительной терапии происходило увеличение ФВ ЛЖ и значительное уменьшение его гипертрофии. При этом важнейшие показатели диастолической функции ЛЖ улучшались только в группе ивабрадина.

## Обсуждение

За прошедшие годы XXI века снизилась доля исследований у пациентов с ХСН, которые завершились позитивным результатом. Последний чаще достигался в небольших проектах с высокой пропорцией так называемых суррогатных конечных точек [16]. На этом фоне обращают внимание полученные в исследовании SHIFT доказательства снижения риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу ХСН при назначении ивабрадина больным со сниженной ФВ ЛЖ и частотой синусового ритма 70 уд/мин и более, которые, как полагают, нельзя объяснить лишь урежением ЧСС [17, 18]. Ивабрадин оказался эффективным в лечении пациентов с ХСН и разнообразной сочетанной патологией (АГ, перенесенные инсульт или инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, нарушенная функция почек, анемия) [19].

Лишь в 5,8% из 154 современных исследований у больных с ХСН все участники имели сохраненную ФВ ЛЖ [16]. Первые результаты применения ивабрадина у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ оказались противоречивыми [20, 21]. В нашей работе ивабрадин в отличие от бисопролола увеличивал среднее расстояние, пройденное в ТШХ, и ТФН, улучшая качество жизни больных. Эти данные согласуются с представлениями о снижении переносимости нагрузки при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ вследствие нарушения адренергической активации [22]. Отрицательные инотропный и луситропный эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов способны напрямую увеличивать жесткость кардиомиоцитов [23]. В нашем исследовании только в группе лечения ивабрадином отмечалось улучшение активного расслабления и податливости ЛЖ, на что указывала динамика эхокардиографических показателей. Недавно U. Fischer-Rasokat и соавт. [24] показали, что перевод 24 больных ИБС с приема  $\beta$ -адреноблокаторов на ивабрадин приводит к снижению давления наполнения ЛЖ и улучшению ответа ударного объема на физическую нагрузку в подгруппе ( $n=13$ ) с  $E/e'$  больше 8, что согласуется с полученными нами данными.

В нашей работе ивабрадин снижал уровень NT-proBNP и индекс объема ЛП. Имеют ли практическое значение эти результаты? По результатам мета-анализа индивидуальных данных участников рандомизированных исследований ( $n=2137$ ), терапия с учетом динамики уровня NT-proBNP снижает смертность и частоту госпитализаций по поводу ХСН у больных со сниженной, но не с сохраненной ФВ ЛЖ [25]. В то же время в исследовании I-PRESERVE у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ повышение уровня NT-proBNP было связано с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации с ХСН, а снижение — с тенденцией к уменьшению их частоты [26]. По мнению авторов работы, уровень NT-proBNP может являться предиктором прогноза для больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ. Кроме того, в исследовании TOPCAT уменьшение объема ЛП ассоциировалось со снижением риска наступления первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация

из-за ХСН и успешная реанимация при остановке сердца) у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ [27].

Лечение больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ остается в значительной степени эмпирическим, проводится практически в отсутствие общепризнанных стандартов. Слабые результаты (или их отсутствие) при лечении больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ препаратами, улучшающими прогноз при сниженной ФВ ЛЖ, по мнению А.М. Katz и E.L. Rolett, объясняются различиями в молекулярных сигналах, которые инициируют дилатацию и концентрическую гипертрофию ЛЖ [28]. Ивабрадину присущи эффекты, способные позитивно влиять при различной патологии [29], в том числе ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Среди них ускорение релаксации миокарда путем повышения фосфорилирования фосфоламбана и последующего стимулирования кальциевой аденозинтрифосфатазы саркоплазматической сети, увеличение податливости миокарда благодаря уменьшению экспрессии изоформы N2B тайтина и образования коллагена в миокарде, уменьшение жесткости артериальной стенки и улучшение функции эндотелия [30–32]. Нарушение последней, в том числе на уровне микроциркуляции, выявляется у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ [33, 34]. Кардиопротективное действие ивабрадина при ишемии миокарда в эксперименте реализуется даже в условиях устранения его отрицательного хронотропного эффекта благодаря увеличению производства АТФ как в митохондриях, так и вне митохондрий, улучшению способности удержания кальция [35]. Между тем в клиническом исследовании SIGNIFY не удалось улучшить клинические исходы у больных со стабильной ИБС без клинических проявлений ХСН [36], что могло быть связано с применением нереконмендованной дозы ивабрадина 10 мг 2 раза в день в дополнение к  $\beta$ -адреноблокаторам. Европейское медицинское агентство уточнило, что ивабрадин может использоваться в дозах 2,5–7,5 мг 2 раза в день для облегчения симптомов у пациентов со стабильной ИБС [37].

Два современных препарата (LCZ696 и ивабрадин) рассматриваются в качестве перспективных у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ [38]. Первый из них в настоящее время изучается при данной патологии в крупном рандомизированном проекте PARAGON-HF, результаты которого планируются получить в 2019 г. Однако уже очевидно проблема лечения с помощью LCZ696. Стоимость терапии одного пациента составляет 12,5 долларов США в сутки и примерно 4500 долларов в год. В другое многоцентровое исследование планируется включить около 400 пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, у которых будет оцениваться влияние ивабрадина на диастолическую функцию ЛЖ, уровень NT-proBNP и ТФН ([www.clinicaltrialsregister.eu-EUCTR2012-002742-20-DE](http://www.clinicaltrialsregister.eu-EUCTR2012-002742-20-DE)).

Таким образом, лечение больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ на фоне гипертонической болезни и ИБС ивабрадином, но не бисопрололом, существенно повышает ТФН и качество жизни пациентов. В отличие от бисопролола ивабрадин улучшает эхокардиографические показатели активного расслабления и податливости ЛЖ у данного контингента больных.

### Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар

Кафедра терапии №2 ФПК и ППС

Канорский С.Г. - д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Борисенко Ю.В. - аспирант кафедры.

E-mail: kanorskysg@mail.ru

## Information about the author:

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Department of therapy №2

Kanorsky S.G. – MD, professor.

E-mail: kanorskysg@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

- Banerjee P. Heart failure with preserved ejection fraction: A clinical crisis. *Int J Cardiol* 2016;204:198–199.
- Vaduganathan M., Michel A., Hall K., Mulligan C., Nodari S., Shah S.J., Senni M., Triggiani M., Butler J., Gheorghide M. Spectrum of epidemiological and clinical findings in patients with heart failure with preserved ejection fraction stratified by study design: a systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18(1):54–65.
- Nichols G.A., Reynolds K., Kimes T.M., Rosales A.G., Chan W.W. Comparison of Risk of Re-hospitalization, All-Cause Mortality, and Medical Care Resource Utilization in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2015;116(7):1088–1092.
- Coles A.H., Tisminetzky M., Yarzebski J., Lessard D., Gore J.M., Darling C.E., Goldberg R.J. Magnitude of and Prognostic Factors Associated With 1-Year Mortality After Hospital Discharge for Acute Decompensated Heart Failure Based on Ejection Fraction Findings. *J Am Heart Assoc* 2015;4(12):e002303.
- Komajda M. Current challenges in the management of heart failure. *Circ J* 2015;79(5):948–953.
- Basaraba J.E., Barry A.R. Pharmacotherapy of heart failure with preserved ejection fraction. *Pharmacotherapy* 2015;35(4):351–360.
- Nicoara A., Jones-Haywood M. Diastolic heart failure: diagnosis and therapy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29(1):61–67.
- Laskey W.K., Alomari I., Cox M., Schulte P.J., Zhao X., Hernandez A.F., Heidenreich P.A., Eapen Z.J., Yancy C., Bhatt D.L., Fonarow G.C.; AHA Get With The Guidelines®-Heart Failure Program. Heart rate at hospital discharge in patients with heart failure is associated with mortality and rehospitalization. *J Am Heart Assoc* 2015;4(4):e001626.
- Edelmann F., Musial-Bright L., Gelbrich G., Trippel T., Radenovic S., Wachter R., Inkrot S., Loncar G., Tahirovic E., Celic V., Veskovc J., Zdravkovic M., Lainscak M., Apostolovic S., Neskovic A.N., Pieske B., Dünken H.-D. Tolerability and Feasibility of Beta-Blocker Titration in HFpEF Versus HFrEF JACC Heart Fail 2016;4(2):140–149.
- Böhm M., Reil J.C., Deedwania P., Kim J.B., Borer J.S. Resting heart rate: risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am J Med* 2015;128(3):219–228.
- Kanorskii S.G., Tregubov V.G., Pokrovskii V.M. Alternative therapy with ivabradine in patients with functional class III chronic heart failure. *Kardiologiya* 2011;51(8):39–44. Russian (Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Альтернативная терапия ивабрадином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса. *Кардиология* 2011;51(8):39–43).
- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M.A., Jaarsma T., Køber L., Lip G.Y., Maggioni A.P., Parkhomenko A., Pieske B.M., Popescu B.A., Rønnevik P.K., Rutten F.H., Schwitler J., Seferovic P., Stepinska J., Trindade P.T., Voors A.A., Zannad F., Zeiher A.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787–1847.
- Paulus W.J., Tschöpe C., Sanderson J.E., Rusconi C., Flachskampf F.A., Rademakers F.E., Marino P., Smiseth O.A., De Keulenaer G., Leite-Moreira A.F., Borbély A., Edes I., Handoko M.L., Heymans S., Pezzali N., Pieske B., Dickstein K., Fraser A.G., Brutsaert D.L. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(20):2539–2550.
- Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J.K., Smiseth O.A., Waggoner A.D., Flachskampf F.A., Pellikka P.A., Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(2):107–133.
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., Picard M.H., Roman M.J., Seward J., Shanewise J.S., Solomon S.D., Spencer K.T., Sutton M.S., Stewart W.J.; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1440–1463.
- Samman Tahhan A., Vaduganathan M., Kelkar A., Georgiopoulou V.V., Kalogeropoulos A.P., Greene S.J., Fonarow G.C., Gheorghide M., Butler J. Trends in Heart Failure Clinical Trials From 2001–2012. *J Card Fail* 2015 Jun 21. [Epub ahead of print].
- Pereira-Barretto A.C. Cardiac and Hemodynamic Benefits: Mode of Action of Ivabradine in Heart Failure. *Adv Ther* 2015;32(10):906–919.
- Yip A.M., Zhai A.B., Haddad H. Heart rate and heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2016;31(2):204–208.
- Böhm M., Robertson M., Ford I., Borer J.S., Komajda M., Kindermann I., Maack C., Lainscak M., Swedberg K., Tavazzi L. Influence of Cardiovascular and Noncardiovascular Co-morbidities on Outcomes and Treatment Effect of Heart Rate Reduction With Ivabradine in Stable Heart Failure (from the SHIFT Trial). *Am J Cardiol* 2015;116(12):1890–1897.
- Kosmala W., Holland D.J., Rojek A., Wright L., Przewlocka-Kosmala M., Marwick T.H. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(15):1330–1338.
- Pal N., Sivaswamy N., Mahmood M., Yavari A., Rudd A., Singh S., Dawson D.K., Francis J.M., Dwight J.S., Watkins H., Neubauer S., Frenneaux M., Ashrafian H. Effect of Selective Heart Rate Slowing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2015;132(18):1719–1725.
- Messias L.R., Messias A.C., de Miranda S.M., Wiefels C.C., Ferreira A.G., Santos L.M., Teixeira J.A., Marostica E., Mesquita C.T. Abnormal

- adrenergic activation is the major determinant of reduced functional capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2016;203:900–902.
23. Hamdani N., Paulus W.J., van Heerebeek L., Borbély A., Boontje N.M., Zuidwijk M.J., Bronzwaer J.G., Simonides W.S., Niessen H.W., Stienen G.J., van der Velden J. Distinct myocardial effects of beta-blocker therapy in heart failure with normal and reduced left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2009;30(15):1863–1872.
  24. Fischer-Rasokat U., Honold J., Lochmann D., Wolter S., Liebetrau C., Fichtlscherer S., Möllmann H., Spyridopoulos I., Hamm C.W.  $\beta$ -Blockers and ivabradine differentially affect cardiopulmonary function and left ventricular filling index. *Clin Res Cardiol* 2015 Dec 19. [Epub ahead of print].
  25. Brunner-La Rocca H.P., Eurlings L., Richards A.M., Januzzi J.L., Pfisterer M.E., Dahlström U., Pinto Y.M., Karlström P., Erntell H., Berger R., Persson H., O'Connor C.M., Moertl D., Gaggin H.K., Frampton C.M., Nicholls M.G., Troughton R.W. Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015;17(12):1252–1261.
  26. Jhund P.S., Anand I.S., Komajda M., Claggett B.L., McKelvie R.S., Zile M.R., Carson P.E., McMurray J.J. Changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the I-Preserve study. *Eur J Heart Fail* 2015;17(8):809–817.
  27. Shah A.M., Claggett B., Sweitzer N.K., Shah S.J., Deswal A., Anand I.S., Fleg J.L., Pitt B., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Prognostic Importance of Changes in Cardiac Structure and Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circ Heart Fail* 2015;8(6):1052–1058.
  28. Katz A.M., Rolett E.L. Heart failure: when form fails to follow function. *Eur Heart J* 2016;37(5):449–454.
  29. Chaudhary R., Garg J., Krishnamoorthy P., Shah N., Lanier G., Martinez M.W., Freudenberger R. Ivabradine: Heart Failure and Beyond. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015 Dec 31. [Epub ahead of print].
  30. Reil J.C., Hohl M., Reil G.H., Granzier H.L., Kratz M.T., Kazakov A., Fries P., Müller A., Lenski M., Custodis F., Gräber S., Fröhlig G., Steendijk P., Neuberger H.R., Böhm M. Heart rate reduction by If-inhibition improves vascular stiffness and left ventricular systolic and diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2013;34(36):2839–2849.
  31. Busseuil D., Shi Y., Mecteau M., Brand G., Gillis M.A., Thorin E., Asselin C., Roméo P., Leung T.K., Latour J.G., Des Rosiers C., Bouly M., Rhéaume E., Tardif J.C. Heart rate reduction by ivabradine reduces diastolic dysfunction and cardiac fibrosis. *Cardiology* 2010;117(3):234–242.
  32. Maczewski M., Mackiewicz U. Effect of metoprolol and ivabradine on left ventricular remodelling and  $Ca^{2+}$  handling in the post-infarction rat heart. *Cardiovasc Res* 2008;79(1):42–51.
  33. Maréchaux S., Samson R., van Belle E., Breyné J., de Monte J., Dédrie C., Chebai N., Menet A., Banfi C., Bouabdallouï N., le Jemtel T.H., Ennezat P.V. Vascular and Microvascular Endothelial Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail* 2016;22(1):3–11.
  34. Sucato V., Evola S., Novo G., Sansone A., Quagliana A., Andolina G., Assennato P., Novo S. Angiographic Evaluation of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Microcirculation* 2015;22(7):528–533.
  35. Kleinbongard P., Gedik N., Witting P., Freedman B., Klöcker N., Heusch G. Pleiotropic, heart rate-independent cardioprotection by ivabradine. *Br J Pharmacol* 2015;172(17):4380–4390.
  36. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tendera M., Ferrari R.; on behalf of the SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(12):1091–1099.
  37. European Medicines Agency. PRAC recommends measures to reduce the risk of heart problems with Corlentor/Procoralan (ivabradine). November 7, 2014.
  38. Estep J.D. Chronic heart failure: what does the horizon look like? *Curr Opin Cardiol* 2015;30(4):344–353.

Поступила 15.10.15 (Received 15.10.15)

## Феномен короткого интервала PQ у детей

<sup>1,2</sup>Е.Д. ОЛЕЙЧУК, <sup>1,2,3</sup>Т.К. КРУЧИНА, <sup>3</sup>Г.А. НОВИК, <sup>1,3</sup>Д.Ф. ЕГОРОВ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.30-34>

<sup>1</sup>ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Контактная информация: Олейчук Е.Д. E-mail: [luchaferul@rambler.ru](mailto:luchaferul@rambler.ru)

Приведены данные анализа естественного клинического течения феномена короткого интервала PQ у 300 детей. За длительный период наблюдения ( $7,3 \pm 4,8$  года) у детей с феноменом короткого интервала PQ не зарегистрировано случаев внезапной сердечной смерти, у 2,06% детей (при 95% доверительном интервале от 0,67 до 4,74%) появились приступы атриовентрикулярной реципрокной тахикардии, у 7,4% детей с возрастом наблюдалась нормализация длительности интервала PQ. Показано, что феномен короткого интервала PQ у детей имеет благоприятное клиническое течение. У детей с коротким интервалом PQ в 2 раза чаще (42,3%) встречается ускоренное атриовентрикулярное узловое проведение возбуждения; кроме того, у пациентов старше 7 лет имеются достоверные отличия электрофизиологических параметров атриовентрикулярного проведения возбуждения по сравнению с детьми с нормальной продолжительностью интервала PQ. Укорочение интервала PQ определяется особенностями атриовентрикулярного соединения и не связано с проведением возбуждения по дополнительным проводящим путям.

Ключевые слова: короткий интервал PQ, наджелудочковые тахикардии, чреспищеводное электрофизиологическое исследование, атриовентрикулярное узловое проведение, дети.

## The Phenomenon of Short PQ Interval in Children

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.30-34>

<sup>1</sup>E.D. OLEICHUK, <sup>1,2,3</sup>T.K. KRUCHINA, <sup>3</sup>G.A. NOVIK, <sup>1,3</sup>D.F. EGOROV

<sup>1</sup>Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia; <sup>2</sup>City clinical hospital №31, St.-Petersburg, Russia; <sup>3</sup>First St. Petersburg State Medical University named after academician Pavlov, St. Petersburg, Russia

Contact information: Oleichuk E.D. E-mail: [luchaferul@rambler.ru](mailto:luchaferul@rambler.ru)

Data of analysis of the clinical course of a natural phenomenon of short PQ interval in 300 children are presented. During the period of observation ( $7.3 \pm 4.8$  years) there were no cases of sudden cardiac death; 2.06% of children had attacks of atrioventricular reciprocating tachycardia; normalization of length of PQ was observed in 7.4% of children. Clinical course of children with phenomenon of short PQ was favorable. Children with short PQ often (42.3%) had accelerated atrioventricular nodal conduction of excitation, and in the age  $> 7$  years their electrophysiological parameters of atrioventricular conduction were significantly different from those of children with normal PQ. Shortening of PQ interval is determined by peculiarities of atrioventricular junction and is not related to conduction through accessory pathways.

Key words: short PQ; supraventricular tachycardias; transesophageal pacing; atrioventricular nodal conduction; children.

Феноменом короткого интервала PQ принято обозначать наличие на электрокардиограмме (ЭКГ) интервала PQ(R) менее 120 мс у взрослых и менее возрастной нормы у детей при сохранении нормальной формы комплекса QRS. Распространенность феномена короткого интервала PQ у детей составляет от 0,1 до 35,7% [1–3]. В настоящее время в практической деятельности используются нормативы длительности интервала PQ у детей, разработанные различными авторами [2, 4–6]. Длительность интервала PQ следует оценивать на фоне синусового ритма, учитывая возраст ребенка и частоту сердечных сокращений (ЧСС) [7]. Большой интерес представляет вопрос об анатомическом субстрате короткого интервала PQ. На основании анатомо-электрофизиологических исследований предлагались различные гипотезы, пытающиеся объяснить укорочение интервала PQ: быстрый АН-путь, быстрое движение импульса в системе Гиса—Пуркинье (короткий интервал HV); наличие анатомически малого атриовентрикулярного узла (АВУ), гипоплазия АВУ [8–11]. В небольшом количестве работ описаны единичные клинические примеры наблюдения за пациентами с коротким интервалом PQ во взрослой популяции [12, 13].

Имеются противоречивые мнения педиатров и детских кардиологов об оценке опасности короткого интервала PQ у детей, риске

возникновения пароксизмальных тахикардий, риске внезапной сердечной смерти, прогнозе заболевания, необходимости ограничений в спортивной деятельности, длительности динамического наблюдения, что обусловлено в первую очередь отсутствием обширных клинических исследований в этой области.

Цель исследования: оценить естественное клиническое течение феномена короткого интервала PQ у детей, риск возникновения спонтанных тахикардий и опасных для жизни нарушений ритма сердца.

### Материал и методы

В отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» были обследованы 300 детей с феноменом короткого интервала PQ. Возраст детей на момент первого обследования составлял от 3,8 до 17,9 года (в среднем  $13,3 \pm 3,6$  года). Среди них — 90 (30%) девочек и 210 (70%) мальчиков. В дальнейшем из наблюдения выпали 57 пациентов, в динамике оценивались данные 243 (81%) пациентов с феноменом короткого интервала PQ. Длительность наблюдения составила от 1,2 до 24 лет (в среднем  $7,3 \pm 4,8$  года). На момент последнего проведенного обследования возраст пациентов составлял от 6 до 28 лет (в среднем  $15,2 \pm 3,9$  года). Всем детям выполнено комплексное клиничко-кардиологическое

обследование, которое включало сбор анамнеза, лабораторную диагностику, электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, пробу с дозированной физической нагрузкой, чреспищеводное электрофизиологическое исследование (ЭФИ).

Данные ЭФИ сравнивали с электрофизиологическими параметрами, полученными в группе контроля, в которую вошли 180 детей с нормальной продолжительностью интервала PQ в возрасте от 2,7 до 17,9 года (в среднем  $13,5 \pm 3,3$  года), из них 128 (71,1%) мальчиков и 52 (28,9%) девочки. Все дети обследовались по поводу дисфункции синусного узла. У всех детей, по результатам ЭФИ, электрофизиологические показатели функции синусного узла были в пределах нормы.

У 13 детей (4 девочки и 9 мальчиков) была выполнена медикаментозная проба с внутривенным введением аденозинтрифосфата (АТФ). Все дети этой группы были старше 14 лет (в среднем  $16,3 \pm 3,6$  года). На фоне синусового ритма вводили 1% раствор АТФ в возрастной дозе 10–20 мг (1–2 мл) внутривенно болюсно. С момента введения АТФ производили регистрацию ЭКГ в течение 5 мин. При проведении пробы изучали изменение длительности интервала PQ и появление АВ-блокада.

Чреспищеводное ЭФИ сердца выполняли при помощи комплекта приборов «Astrocard-Polysystem EP/L». Для проведения электростимуляции использовали биполярный электрод ПЭДСП-2.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с использованием программной системы Statistica for Windows, версия 9. Анализ случаев спонтанного возникновения пароксизмальных тахикардий у детей с феноменом короткого интервала PQ в соответствии с целями и задачами исследования проводили на модели Каплана—Мейера. Доверительные интервалы (ДИ) для частотных показателей рассчитывали с использованием точного метода Фишера. Критерием статистической достоверности получаемых выводов принята величина  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

У детей обследованной группы короткий интервал PQ, по данным ЭКГ, был выявлен в возрасте от 9 мес до 17,9 года (в среднем  $10,7 \pm 4,7$  года): в возрасте младше 3 лет — у 19 (6,3%) детей (только у 1 ребенка на 1-м году жизни), в возрасте от 3 до 7 лет — у 45 (15%), в возрасте 7–12 лет — у 113 (37,7%), в возрасте старше 13 лет — у 123 (41%). Средняя длительность интервала PQ составила  $104,9 \pm 8,5$  (80–119) мс.

Длительность клинического наблюдения 243 детей с феноменом короткого интервала PQ составила 1773,9 человеко-года (от 1,21 до 24 лет, в среднем  $7,3 \pm 4,8$  года). За время наблюдения в процессе естественного клинического течения феномена короткого интервала PQ спонтанное возникновение приступов тахикардии, подтвержденных при проведении ЭФИ, наблюдалось у 5 (2,06%) детей (при 95% ДИ от 0,67 до 4,74%): у 4 девочек и 1 мальчика. В 3 случаях (3 девочки) имелась типичная (slow-fast) пароксизмальная атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия (ПАВУРТ) и в 2 случаях (1 девочка и 1 мальчик) — ортодромная пароксизмальная атриовентрикулярная реципрокная тахикардия (ПАВРТ) с участием скрытого дополнительного АВ-соединения (ДАВС). Радиочастотная абляция (РЧА) выполнена 1 ребенку с ортодромной ПАВРТ с участием скры-

того ДАВС левосторонней локализации. После успешной РЧА ДАВС интервал PQ оставался коротким. Рецидивов заболевания после хирургического лечения выявлено не было.

Приступы тахикардии возникали в среднем через  $5,2 \pm 3,9$  года (2–10 лет) от момента диагностики короткого интервала PQ. Возраст детей на момент возникновения первого эпизода тахикардии составлял  $13 \pm 2,1$  года (11–16 лет). По данным И.Г. Фоминой и др. [12, 13], также указывается на возможность возникновения пароксизмальных тахикардий у взрослых пациентов с феноменом короткого интервала PQ.

Анализ вероятных сроков возникновения пароксизмальных тахикардий был проведен с помощью модели Каплана—Мейера. Вероятность возникновения приступов пароксизмальных тахикардий в группе детей с феноменом короткого интервала PQ составила  $9,7 \pm 0,2\%$  в течение 10 лет. При этом у девочек с феноменом короткого интервала PQ вероятность спонтанного возникновения пароксизмальных тахикардий достоверно ( $p < 0,05$ ) больше, чем у мальчиков.

Возможно, что частота возникновения пароксизмальных тахикардий у детей с коротким интервалом PQ соответствует возникновению пароксизмальных тахикардий в общей популяции, но в доступной нам литературе мы не нашли данных об эпидемиологических исследованиях, посвященных этому вопросу. Известно, что риск возникновения пароксизмальных тахикардий у детей с феноменом Вольфа—Паркинсона—Уайта составляет 15% в течение 10 лет [14]. По результатам нашей работы, риск возникновения пароксизмальных тахикардий у детей с феноменом короткого интервала PQ составил  $9,7 \pm 0,2\%$  в течение 10 лет, что соответственно в 1,5 раза меньше, чем у детей с феноменом Вольфа—Паркинсона—Уайта.

По данным ЭФИ, у детей с феноменом короткого интервала PQ ускоренное АВ-узловое проведение возбуждения (точка Венкебаха 200 имп/мин и более) встречалось достоверно чаще, чем у детей с нормальной продолжительностью интервала PQ (в 42,3 и 25% случаев соответственно;  $p < 0,001$ ). Полученные данные совпадают с наблюдениями ряда авторов о достаточно высокой распространенности ускоренного АВ-проведения у пациентов с коротким интервалом PQ [15].

У детей с коротким интервалом PQ имелись возрастные особенности электрофизиологических параметров проводящей системы сердца. У детей дошкольного возраста электрофизиологические параметры АВ-проведения возбуждения не отличались в группе с феноменом короткого интервала PQ и в контрольной группе с нормальной продолжительностью интервала PQ (точка Венкебаха  $209,5 \pm 26$  имп/мин при феномене по сравнению с  $203,7 \pm 26,4$  имп/мин в группе контроля; эффективный рефрактерный период — ЭРП — АВС  $272,5 \pm 53,2$  мс при феномене по сравнению с  $273,3 \pm 40,1$  мс в группе контроля). У детей в возрасте от 7 до 12 лет точка Венкебаха была выше в группе с феноменом короткого интервала PQ по сравнению с группой контроля ( $199,9 \pm 25,1$  и  $184,2 \pm 23,9$  имп/мин соответственно;  $p = 0,001$ ), но ЭРП АВС достоверно не различался ( $272,6 \pm 46,7$  и  $304,1 \pm 104,1$  мс соответственно;  $p > 0,05$ ). У детей старше 12 лет достоверные различия помимо точки Венкебаха ( $183,8 \pm 26,5$  и  $175 \pm 23,5$  имп/мин соответственно;  $p < 0,001$ ), появлялись также по длительности ЭРП АВС ( $291,8 \pm 57,2$  и  $309,9 \pm 56,7$  мс соответственно;  $p = 0,001$ ). Таким образом, только у детей старшей школьной группы точка Венкебаха достоверно выше, а ЭРП АВС достоверно меньше в группе с феноменом короткого интервала PQ, чем у детей с нормальной продолжительностью интервала PQ. Полученные

данные, с одной стороны, заставляют задуматься о правомерности диагноза феномена короткого интервала PQ у детей младше 7 лет, с другой стороны, подтверждают обоснованность данного диагноза у детей старшей возрастной группы, у которых помимо короткого интервала PQ на ЭКГ имеются достоверные отличия электрофизиологических параметров АВ-проведения возбуждения.

При регрессионном анализе данных у детей с феноменом короткого интервала PQ, как и у детей группы контроля, получена обратная корреляция между возрастом и ЧСС ( $r=-0,3$  и  $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ ), значением точки Венкебаха ( $r=-0,3$  и  $r=-0,26$ ;  $p<0,05$ ), прямой корреляционной связью между возрастом и ЭРП АВС ( $r=0,18$  и  $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ), КВВФСУ ( $r=0,33$  и  $r=0,17$ ;  $p<0,05$ ). Таким образом, у детей обеих групп отмечалась схожая возрастная динамика ЧСС и электрофизиологических параметров проводящей системы сердца. Однако у детей с нормальной продолжительностью интервала PQ с возрастом не происходило статистически значимого увеличения длительности интервала PQ, который у детей с феноменом короткого интервала PQ может увеличивать свою длительность до нормальных значений.

Кратковременные синкопальные состояния наблюдались у 51 (17%) ребенка с феноменом короткого интервала PQ, у большинства детей они имели клиническую картину вазовагальных обмороков, что ранее отмечалось в наших работах [7]. В половине случаев синкопе сочетались и с пресинкопальными состояниями. Все дети с синкопальными состояниями наблюдались неврологом, 39 (76,5%) детей наблюдались неврологом с первого года жизни в связи с перинатальной энцефалопатией и цереброспинальной родовой травмой. У 21 (41,2%) ребенка синкопальные состояния появились после черепно-мозговой травмы. В 3 (5,9%) случаях синкопальные состояния появились после компрессионного перелома позвоночника. У 12 (23,5%) детей имелась выраженная степень вертебробазилярной недостаточности. В 47% наблюдений у детей с синкопальными состояниями, по данным электроэнцефалограмм, имелись различной степени выраженности изменения биоэлектрической активности головного мозга, преимущественно срединных структур. В 9 (17,6%) наблюдениях имелась повышенная пароксизмальная активность (судорожная готовность) лобно-височных областей головного мозга. Таким образом, синкопальные состояния у детей с феноменом короткого интервала PQ в большинстве случаев могут быть объяснены сопутствующей неврологической патологией. Полученные данные совпадают с результатами исследования Н.В. Томчик [16], в котором также выявлена связь неврологической патологии с синкопальными состояниями у детей с коротким интервалом PQ.

У детей с феноменом короткого интервала PQ достаточно часто встречались признаки дисплазии соединительной ткани и дефекты соединительнотканного каркаса и клапанного аппарата сердца. По данным ЭхоКГ, у 213 (71%) детей был выявлен пролапс митрального клапана, у 192 (64%) детей — дополнительные хорды левого желудочка. Пролапсы других клапанов (трикуспидального, пульмонального, аортального) выявлены в 86 (28,7%) наблюдениях. У 15 (5%) детей выявлено открытое овальное окно. В 7 (2,3%) наблюдениях имелись добавочные папиллярные мышцы в полости левого желудочка, расширение трабекулярной сети левого желудочка зафиксировано в 8 (2,7%) наблюдениях. Расширение

аорты на уровне синусов Вальсальвы имелось в 3 (1%) случаях. Удлинение евстахиевой заслонки наблюдалось у 4 (1,3%) детей. В 1 (0,3%) наблюдении выявлена аневризма межпредсердной перегородки.

Марфаноидный фенотип имели 9 (3%) детей (обследование в медико-генетическом центре с исключением синдрома Марфана было проведено только в 1 случае). Помимо марфаноидной внешности эти дети имели признаки вовлечения сердца: во всех случаях наблюдались множественные малые аномалии сердца; помимо этого во всех случаях имелся пролапс митрального клапана, в 2 наблюдениях — аортальная регургитация (в 1 случае с диастолическим прогибом некоронарного полулуния аорты, в другом — расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы и аневризма межпредсердной перегородки).

Положительный тест на гипермобильность суставов позвоночника (наклон туловища вперед, наклон головы в стороны), переразгибание локтевых суставов и переразгибание коленных суставов (более  $10^\circ$ ) выявлены у 69 (23%) детей с феноменом короткого интервала PQ.

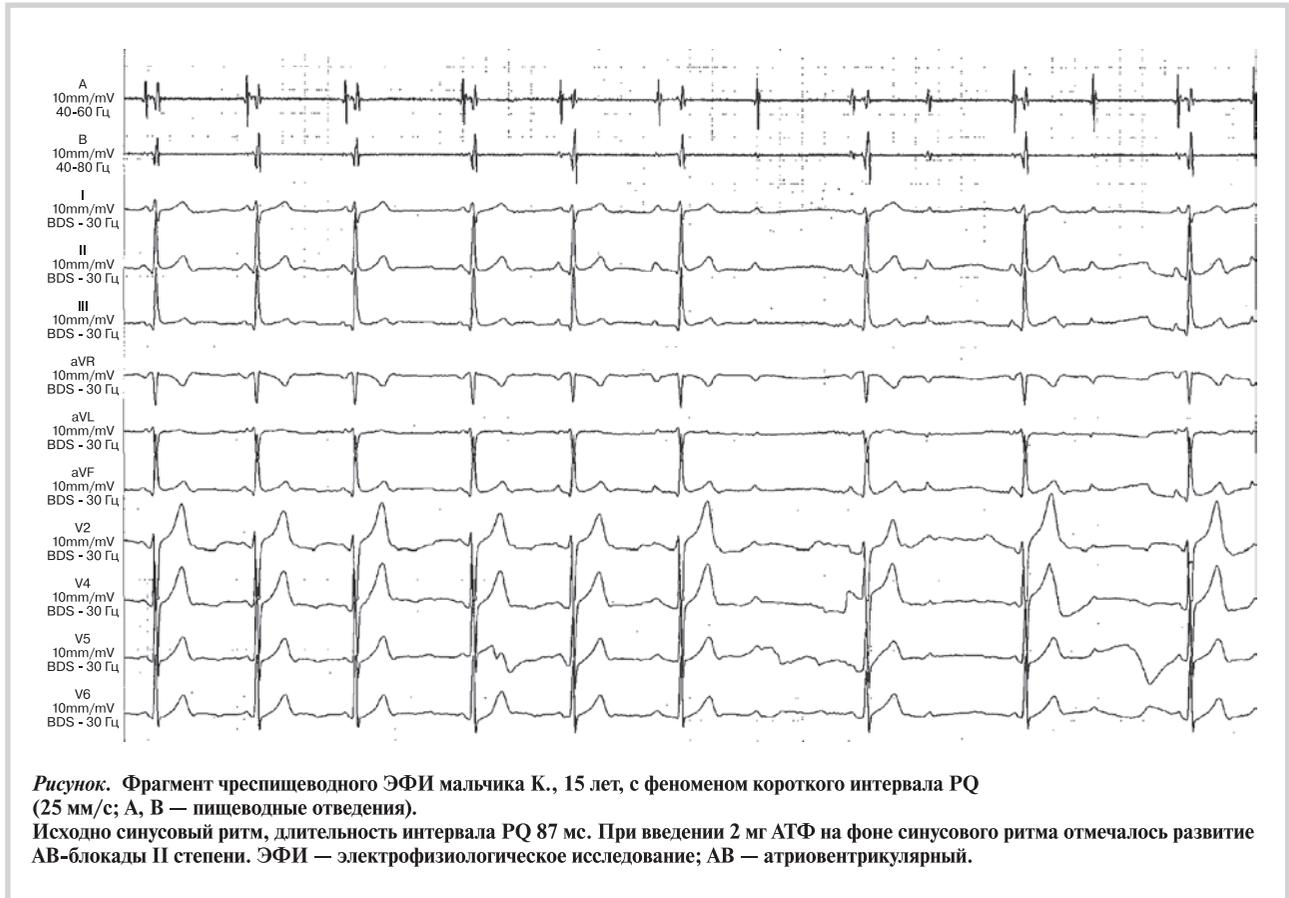
Таким образом, обращает на себя внимание то что у  $\frac{2}{3}$  детей с феноменом короткого интервала PQ имелся пролапс митрального клапана и выявлялись малые аномалии сердца, при этом в  $\frac{1}{3}$  наблюдений имелась повышенная диспластическая стигматизация опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.

У 7,4% детей (при 95% ДИ от 4,5 до 11%) с феноменом короткого интервала PQ в динамике наблюдалась нормализация длительности интервала PQ по данным минимум трех контрольных ЭКГ (средний возраст  $18,06 \pm 6,5$  года). Исходно длительность интервала PQ у них была достоверно больше, чем у детей без нормализации интервала PQ ( $112,6 \pm 3,8$  мс по сравнению с  $104,9 \pm 8,5$  мс;  $p<0,001$ ). До 18 лет длительность интервала PQ нормализовалась у 10 детей. В возрасте старше 18 лет интервал PQ нормализовался в 8 случаях.

За время наблюдения случаев внезапной сердечной смерти в группе детей с феноменом короткого интервала PQ не было. Один (0,4%) ребенок без синкопальных состояний в анамнезе и ранее выявленных опасных для жизни нарушений ритма сердца умер в возрасте 16 лет от тяжелого соматического заболевания (рабдомиосаркома).

Для исключения связи короткого интервала PQ с антероградным проведением АВ-возбуждения по дополнительным проводящим путям 13 (4 девочкам и 9 мальчикам) детям была проведена медикаментозная проба с внутривенным введением АТФ. На фоне введения АТФ у всех детей наблюдалось развитие транзитной АВ-блокады I—III степени, что исключает наличие дополнительных проводящих путей, которые могли обуславливать укорочение интервала PQ за счет шунтирования области АВУ в антероградном направлении. У 8 детей наблюдалась транзитная АВ-блокада II степени (см. рисунок).

В 4 случаях на введение АТФ отмечалось развитие только АВ-блокады I степени (PQ 201—250 мс). В 1 случае наблюдалось развитие транзитной АВ-блокады III степени. Известно, что АТФ замедляет или блокирует проведение возбуждения по АВУ, но не влияет на проведение возбуждения по дополнительному проводящему пути, что позволяет выявлять латентные дополнительные АВ-соединения [17]. Если бы имелось дополнительное АВ-соединение, то на фоне введения АТФ и блокирования проведения импульса по АВУ появилось бы проведение по ДАВС с характерными элект-



рокардиографическими признаками предвозбуждения желудочков. Возникновение АВ-блокады I—III степени при введении АТФ у детей с коротким интервалом PQ указывает на отсутствие ДАВС, т.е. проведение импульса осуществляется по АВУ без участия дополнительного проводящего пути.

Проведенное исследование показало, что у детей с коротким интервалом PQ редко возникают пароксизмальные тахикардии, не отмечено случаев внезапной сердечной смерти, имеется вероятность нормализации интервала PQ с возрастом. Таким образом, у детей обследованной группы можно говорить о благоприятном клиническом течении феномена короткого интервала PQ. Показано, что электрофизиологические параметры АВ-проведения возбуждения у детей с феноменом короткого интервала PQ и у детей с нормальной продолжительностью интервала PQ имеют схожую возрастную динамику, но при этом дети с феноменом короткого интервала PQ в возрасте старше 7 лет имеют более высокий уровень проводимости в АВУ. Укорочение интервала PQ не связано с наличием дополнительного проводящего пути, проведение импульса осуществляется, как и в норме, по АВУ. В большинстве наблюдений у детей с коротким интервалом PQ выявлялись дефекты соединительнотканного каркаса и клапанного аппарата сердца и ускоренное АВ-проведение возбуждения, что может указывать на особенный, возможно, диспластичный вариант развития АВ-соединения. С учетом благоприятного клинического течения феномена короткого интервала PQ правомерно утверждать, что дети с данным феноменом не нуждаются в ограничении спортивной деятельности и в диспансерном наблюдении врачами-кардиологами амбулаторного звена.

## Выводы

У детей с феноменом короткого интервала PQ за длительный период наблюдения ( $7,3 \pm 4,8$  года) не зарегистрировано случаев внезапной сердечной смерти, у 2,06% (при 95% доверительном интервале от 0,67 до 4,74%) детей возникли пароксизмальные атриовентрикулярные реципрокные тахикардии, у 7,4% детей с возрастом наблюдалась нормализация длительности интервала PQ.

При феномене короткого интервала PQ имеются особенности формирования зоны атриовентрикулярного соединения, в частности, в 42,3% случаев у детей с феноменом короткого интервала PQ встречается ускоренное атриовентрикулярное узловое проведение возбуждения.

У пациентов старше 7 лет с феноменом короткого интервала PQ имеются достоверные отличия электрофизиологических параметров атриовентрикулярного проведения возбуждения от таковых у детей с нормальной продолжительностью интервала PQ, при этом имеется схожая возрастная динамика изменений параметров атриовентрикулярного проведения возбуждения в обеих группах.

У детей с коротким интервалом PQ более чем в 50% случаев выявляются дефекты соединительнотканного каркаса и клапанного аппарата сердца.

Короткий интервал PQ не связан с наличием дополнительных проводящих путей, обходящих или шунтирующих область атриовентрикулярного узла в антероградном направлении.

Имеется благоприятный прогноз клинического течения феномена короткого интервала PQ у детей.

**Сведения об авторах:**

Олейчук Е.Д. – к.м.н., мл.н.с. НИЛ хирургии аритмий у детей ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург; врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ГБУЗ Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург; ассистент кафедры педиатрии им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург.

Кручина Т.К. – д.м.н., проф. кафедры педиатрии им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; ст.н.с. НИЛ хирургии аритмий у детей ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург; врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ГБУЗ Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург.

Новик Г.А. – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург.

Егоров Д.Ф. – д.м.н., проф., руководитель НИЛ хирургии аритмий у детей ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, вед.н.с. НИЦ ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург.

E-mail: luchiferul@rambler.ru

**Information about the author:**

**Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia**

Oleichuk E.D. – PhD.

E-mail: luchiferul@rambler.ru

**ЛИТЕРАТУРА**

- Argunov V.M., Petrova A.E., Verevkina O.N. Disturbance of rhythm and conduction in children. *Cardiostim: thes. of pap. St.Petersburg* 2000;110. Russian (Аргунов В.М., Петрова А.Э., Веревкина О.Н. Нарушения ритма и проводимости у детей. «Кардиостим»: тез.докл. СПб., 2000;110).
- Makarov L.M. ECG in pediatrics. Moscow: Medpraktik 2006;544 p. Russian (Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. М.:Медпрактика 2006;544 с).
- Stolina M.L., Durova E.V., Beniova S.N. Disturbance of cardiac rhythm and sudden cardiac death in children. *Cardiostim: thes.of pap. St.Petersburg* 2006;150. Russian (Столина М.Л., Дурова Е.В., Бениова С.Н. Нарушения ритма сердца у детей и синдром внезапной сердечной смерти. «Кардиостим»: тез.докл. СПб., 2006;150).
- Miklashevich I.M., Shkolnikova M.A., Kalinin L.A. The norm of time character ECG in children in the Russian Federation. *Cardiostim: thes.of pap. St.Petersburg* 2008;126. Russian (Миклашевич И.М., Школьникова М.А., Калинин Л.А. Диапазон норм временных характеристик ЭКГ у детей Российской Федерации. «Кардиостим»: тез.докл. СПб., 2008;126).
- Miklashevich I.M., Shkolnikova M.A., Kalinin L.A. The normal rate of time characteristics ECG in children according to the clinical and epidemiological study «ECG in children and teenagers of Russian Federation». *Cardiology* 2009;49(10):47–54. Russian (Миклашевич И.М., Школьникова М.А., Калинин Л.А. Нормальные значения временных параметров ЭКГ у детей по результатам клинико-эпидемиологического исследования «ЭКГ-скрининг детей и подростков Российской Федерации». *Кардиология* 2009; 49(10):47–54).
- Gillette P.C., Garson A. *Clinical Pediatric Arrhythmias*. 2-nd ed. Philadelphia : W.B. Saunders company 1999;339.
- Oleichuk E.D., Kruchina T.K., Vasichkina E.S., Gordeev O.L., Egorov D.F. Syndrome and phenomenon of short PQ interval in children. *Vestnik Arrhythmology* 2011;65:58–63. Russian (Олейчук Е.Д., Кручина Т.К., Васичкина Е.С., Гордеев О.Л., Егоров Д.Ф. Синдром и феномен короткого интервала PQ у детей. *Вестник аритмологии* 2011;65:58–63).
- Mandel W.J., Danzig R., Hayakawa H. Lown-Ganong-Levine syndrome. A study using His bundle electrograms. *Circulation* 1971;44(4):696–708.
- Josephson M.E. *Clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations*. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins 2002;837.
- Ometto R., Thiene G., Corrado D. Enhanced A-V nodal conduction (Lown-Ganong-Levine syndrome) by congenitally hypoplastic A-V node. *Eur Heart J* 1992;13(11):1579–1584.
- Basso C., Corrado D., Rossi L. Ventricular preexcitation in children and young adults. Atrial myocarditis as a possible trigger of sudden death. *Circulation* 2001;103:269.
- Fomina I.G., Logunova L.V., Pogrebkova N.S. Inheritance of Clerk–Levy–Critesco syndrome. *Clinical medicine* 1990;1:50–54. Russian (Фомина И.Г., Логунова Л.В., Погребкова Н.С. Наследование синдрома Клерка–Леви–Критеско. *Клиническая медицина* 1990;1:50–54).
- Fomina I.G. Disturbance of cardiac rhythm. Moscow: Russian doctor 2006;191 p. Russian (Фомина И.Г. Нарушение сердечного ритма. М.:Русский врач 2006;191 с).
- Kruchina T.K., Vasichkina E.S., Egorov D.F., Tatarskii B.A. The phenomenon of Wolff–Parkinson–White syndrome in children: a 17 year follow-up study. *Cardiology* 2012;5:30–37. Russian (Кручина Т.К., Васичкина Е.С., Егоров Д.Ф., Татарский Б.А. Феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта у детей: результаты 17-летнего клинического наблюдения. *Кардиология* 2012;5:30–37).
- Shabanian R., Kiani A., Rad E.M. Lown-Ganong-Levine syndrome in a 3-month-old infant with isolated left ventricular noncompaction. *Pediatr Cardiol* 2010;31(2):274–276.
- Tomchik N.V. Disturbance of cardiac rhythm and conduction in children with short PQ interval and syncope in anamnesis. *Cardiostim: thes.of pap. St.Petersburg* 2008;126. Russian (Томчик Н.В. Нарушения сердечного ритма и проводимости у детей с укорочением интервала PR, имевших синкопальные состояния в анамнезе. «Кардиостим»: тез.докл. СПб., 2008;126).
- Medvedev M.M. Adenosine triphosphate tests in complex diagnostics of the Wolff–Parkinson–White syndrome. *Vestnik Arrhythmology* 2005;41:51–58. Russian (Медведев М.М. Пробы с аденозинтрифосфатом в комплексной диагностике синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта. *Вестник аритмологии* 2005;41:51–58).

Поступила 08.09.14 (Received 08.09.14)

## Осложнения транскатетерного протезирования аортального клапана

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.35-39>

А.А. МАРГОЛИНА, К.А. ГРУЗДЕВ, М.Г. ЛЕПИЛИН, Е.А. ТАБАКЬЯН, Т.Э. ИМАЕВ, Р.С. АКЧУРИН

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Марголина А.А. E-mail: [margolina\\_a\\_a@hotmail.com](mailto:margolina_a_a@hotmail.com)

Цель исследования — оценка частоты и характера осложнений после транскатетерного протезирования аортального клапана (ТПАК). В исследование были включены 99 пациентов с критическим аортальным стенозом, которым выполнялась операция ТПАК. Самыми частыми осложнениями ТПАК оказались кровопотеря, не требующая дополнительного хирургического гемостаза (17,2%), гемоперикард (6%), вновь возникшие нарушения ритма сердца, потребовавшие имплантации постоянного электрокардиостимулятора (15,1%), делирий в раннем послеоперационном периоде (10,7%), острая почечная недостаточность (8%), острое нарушение мозгового кровообращения (7,07%), фибрилляция желудочков (5,1%), инфаркт миокарда (2%). Частота и характер осложнений между группами трансфеморального и трансапикального доступов при ТПАК различались недостоверно. При сравнении общей и местной анестезии установлено, что фибрилляция желудочков чаще возникает в группе местной анестезии при выполнении трансфеморального доступа при ТПАК ( $p=0,012$ ). Таким образом, нет зависимости между видом хирургического доступа при протезировании аортального клапана и частотой развития осложнений. В группе трансфеморального протезирования выявлена статистически значимая связь между видом анестезии и частотой возникновения фибрилляции желудочков.

Ключевые слова: транскатетерное протезирование аортального клапана, осложнения, трансфеморальное протезирование аортального клапана, аортальный стеноз.

## Complications After Transcatheter Aortic Valve Implantation

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.35-39>

A.A. MARGOLINA, K.A. GRUZDEV, M.G. LEPILIN, E.A. TABAKYAN, T.E. IMAEV, R.S. AKCHURIN

Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

Contact information: Margolina A.A. E-mail: [margolina\\_a\\_a@hotmail.com](mailto:margolina_a_a@hotmail.com)

*Purpose:* to assess rate of complications after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Material and results.* Our study included 99 patients who underwent TAVI. Frequent complications were: bleeding not requiring surgical hemostasis (17.2%), hemopericardium (6%), novel cardiac rhythm disturbances requiring permanent pacemaker implantation (15.1%), delirium in early postoperative period (10.7%), acute kidney injury (8.0%), stroke (7%), ventricular fibrillation (5.1%), myocardial infarction (2%). There were no significant differences in rate and type of complications between transapical and transfemoral TAVI. Comparison of general and local anesthesia showed that rate of ventricular fibrillation was significantly higher among patients subjected to transfemoral TAVI under local anesthesia ( $p<0.012$ ).

*Key words:* transcatheter aortic valve implantation (TAVI); complications, transfemoral aortic valve implantation; aortic stenosis.

Операция транскатетерного протезирования аортального клапана (ТПАК) за последние десятилетия получила широкое распространение в медицинской практике. Главным показанием к операции является критический аортальный стеноз (АС) у больных из группы высокого хирургического риска [1, 2].

Несмотря на меньшую инвазивность операции ТПАК по сравнению с операцией с использованием искусственного кровообращения (ИК), существует ряд осложнений, связанных с данной методикой.

В многоцентровом исследовании С.Р. Smith и соавт. (2011) определена частота развития осложнений у больных, которым выполнялась транскатетерная коррекция АС [3]. Так, 30-дневная летальность составляла 3,4%, годовая — 4,2%. Среди осложнений наиболее часто встречались сосудистые осложнения (11%), кровотечение (9,3%), вновь возникшие нарушения ритма сердца — НРС (8,6%), острые нарушения мозгового кровообращения — ОНМК (3,8%) [3].

В исследовании М. Seiffert и соавт. (2013), включавшем 458 пациентов с АС, показано, что в 35 (7,6%) случаях возникли интра-операционные осложнения, а в 13 (2,8%) случаях потребовалась экстренная хирургическая операция [4]. Чаще

всего среди осложнений встречались дислокация аортального протеза (17%), тяжелая аортальная регургитация (12%), повреждение дуги аорты (5%). Стернотомии и хирургический гемостаз потребовалось выполнять у 5 (13%) пациентов, у которых операция осложнилась перфорацией левого желудочка и острой тампонадой сердца. Обструкция коронарных артерий аортальным протезом наблюдалась в 6 (1,3%) случаях. У пациентов с осложнениями 30-дневная летальность составила 31,4%, а у пациентов, которым пришлось выполнять экстренную хирургическую операцию, — 38,5% [4].

Целью нашего исследования являлась оценка частоты и характера осложнений после ТПАК. Количество осложнений оценивалось в группе операций, проведенных трансапикальным и трансфеморальным доступами. Мы попытались выявить зависимость осложнений от вида анестезии в группе трансфеморального протезирования аортального клапана (АК).

### Материал и методы

Исследование проведено на базе отдела сердечно-сосудистой хирургии в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В исследование были включены 99 больных с критическим АС в период с 2009 по 2014 г. У одного из больных наряду с критическим АС отмечалась выраженная недоста-

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 2: 35—39

точность АК. Риск смерти оценивали по шкалам EuroSCORE II и STS Score [5,6]. Характеристики больных представлены в табл. 1.

**Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование (n=99)**

Показатель	Значение
Возраст, годы	77 (73; 80)
Мужчины/женщины, %	37,4/62,6
EuroSCORE II, баллы	5,0 (3,0; 8,0)
STS Score, баллы	6,0 (4,0; 10,0)
ПИКС, %	22,2
ФВ ЛЖ, %	60 (50; 60)
НРС, %	47,5
ХОБЛ, %	89,9
СКФ, %	61 (46; 72)
Кардиохирургия и интервенционные вмешательства на сердце и сосудах в анамнезе, %	35,4
Сахарный диабет, %	34,4
ХСН III—IV ФК, %	86,9
ОНМК в анамнезе, %	12,1
Частота имплантации клапанов фирмы «CoreValve»/«Edwards Sapient» %	28,3 / 71,7

*Примечание.* Данные представлены в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (25-й перцентиль; 75-й перцентиль), если не указано иное. EuroSCORE — Европейская шкала оценки кардиохирургического риска; STS Score — шкала оценки риска Общества торакальных хирургов «Society of Thoracic Surgeons»; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; НРС — нарушения ритма сердца; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Больные были разделены на 2 исследуемые группы. В группу А включены 25 пациентов, которым ТПАК выполнялось из трансапикального доступа в условиях общей анестезии. В группу Б включены 74 пациента, которым ТПАК выполнялось из трансфеморального доступа. В свою очередь группа Б была разделена на 2 подгруппы: Б1 и Б2. В подгруппе Б1 (*n*=18) операция выполнялась под местной анестезией в сочетании с седацией. В подгруппе Б2 (*n*=56) операция выполнялась в условиях общей анестезии. Распределение пациентов по группам представлено в табл. 2.

**Таблица 2. Распределение пациентов по группам (n=99)**

Вид анестезии/Доступ	Общая анестезия	Местная анестезия и седация
Трансапикальный доступ	25	---
Трансфеморальный доступ	56	18

Статистическую обработку данных исследования проводили с помощью программы Statistica 7.0. Использовали непараметрические методы статистического анализа. Для оценки качественных признаков использовали таблицы частот,  $\chi^2$ . Результаты представлены в виде абсолютных и относительных частот или медианы (*Me*) и интерквартиль-

ного размаха (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В период с 2009 по 2014 г. выполнено 99 операций ТПАК по поводу критического АС. Оценивали частоту и характер осложнений, возникающих в стационаре. Летальность составила 9,1% (умерли 9 пациентов). Данные о летальности зарубежных многоцентровых исследований сопоставимы с полученными нами результатами и составляют от 3,4 до 12,7% [7—10].

У двух пациентов наблюдалась дислокация аортального протеза, что потребовало экстренного репротезирования в условиях ИК, в последующем они умерли от полиорганной недостаточности. В 4 случаях возникла острая ишемия миокарда с развитием кардиогенного шока. У 1 пациента произошел отрыв хорды передней створки митрального клапана при имплантации протеза CoreValve. Пациент умер от острой сердечной недостаточности после экстренной пластики митрального клапана. В 1 случае причиной смерти явилось ОНМК, еще у 1 больного причиной смерти послужила терминальная стадия хронической почечной недостаточности с развитием отека легких.

Среди самых частых осложнений ТПАК наблюдалась кровопотеря, не требующая дополнительного хирургического гемостаза, — 17,2% (17 пациентов). Гемоперикардом операция осложнилась у 6 (6%) больных. Из них троим потребовалось экстренное хирургическое вмешательство. Потребность в имплантации постоянного водителя ритма по поводу остро возникшей атриовентрикулярной блокады (АВБ) 2—3-й степени возникла у 15 (15,1%) пациентов. Фибрилляция желудочков (ФЖ) развилась у 5 (5,1%) больных, инфаркт миокарда — у 2 (2%). Острая почечная недостаточность (ОПН) после транскатетерных операций возникла у 8 (8%) пациентов, из них потребность в проведении гемодиализа наблюдалась у 5 пациентов. Делирий в послеоперационном периоде отмечен у 10 (10,1%) больных, а ОНМК — у 7 (7,1%). Продленная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) потребовалась 7 (7%) пациентам.

Кроме общего числа осложнений после ТПАК оценивали характер и частоту развития осложнений в зависимости от вида хирургического доступа, а также от вида анестезии в группе трансфеморального протезирования АК.

В группе трансапикального доступа продолжительность операции составила 180 (150; 200) мин, пребывания в стационаре после операции — 10 (9; 12) сут. Длительность операции и пребывания в стационаре после трансфеморального протезирования оказалась несколько меньше: 160 (140; 200) мин и 9,5 (7; 14) сут соответственно. Медиана пребывания в отделении реанимации в обеих группах составила 1 (1; 1) сут.

При использовании местной анестезии продолжительность операции составила 155 (120; 200) мин, пребывания в стационаре после операции — 9,5 (7; 13) сут. Длительность операции при выполнении общей анестезии оказалась больше: 220 (205; 265) мин, пребывания в стационаре — 9,5 (7; 15) сут. Медиана пребывания в отделении реанимации в обеих группах составила 1 (1; 1) сут.

В группе трансапикального протезирования летальность оказалась выше, чем в группе трансфеморального протези-

рования (12% против 8,1%), однако различия не были статистически значимыми. В зарубежных исследованиях GARY (2013) [11] и FRANCE II (2012) [12] при большем числе наблюдений получены похожие результаты при сравнении с нашим исследованием. Летальность после ТПАК представлена в табл. 3.

**Таблица 3. Летальность после ТПАК**

Параметр	Исследование					
	GARY [11]		FRANCE II [12]		Наше исследование	
Доступ	ТА	ТФ	ТА	ТФ	ТА	ТФ
Число больных	1181	2694	465	1769	25	74
Летальность, %	7,7	5,1	11,5	7,8–10,3	12	8,1

*Примечание.* ТПАК — транскатетерное протезирование аортального клапана; ТА — трансапикальный; ТФ — трансфеморальный.

Среди осложнений ТПАК особое место занимают НРС, обуславливающие необходимость последующей имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС). В структуре нарушений ритма и проводимости сердца преобладают АВБ 2-й и 3-й степеней, впервые возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса с удлинением интервала PR. Частота имплантации постоянного ЭКС, по данным зарубежных источников, составила 36,1%, а в некоторых работах приближается к 45%, особенно в случаях имплантации биологического протеза CoreValve [13, 14].

В нашем исследовании частота имплантации постоянного ЭКС после трансфеморального и трансапикального протезирования АК составила 17,5 и 8% соответственно ( $p=0,34$ ). В группе общей анестезии частота имплантации постоянного ЭКС оказалась выше, чем в группе местной анестезии — 19,6 и 11,1% соответственно ( $p<0,5$ ). Хотя различия оказались недостоверными, их можно объяснить преобладанием в группе трансфеморального протезирования, а также в группе общей анестезии клапанов CoreValve [15].

Кровотечение из места хирургического доступа, по данным зарубежных источников, является одним из самых частых осложнений ТПАК. Трансапикальный доступ осуществляется с помощью левосторонней торакотомии и является более травматичным. Трансфеморальный доступ выполняется путем артериотомии бедренной артерии. Частота возникновения кровотечения в этом случае составляет 12–16,5% [16–18].

В структуре осложнений в нашей работе кровопотеря, не потребовавшая дополнительного хирургического гемостаза, заняла второе место и составила 14,9% при использовании трансфеморального доступа. При выполнении операции из трансапикального доступа кровопотеря была самым частым осложнением — 24%. В группах местной и общей анестезии различия по частоте кровопотери, превышающей физиологическую, были статистически незначимыми (16,6% против 14,2%;  $p=1,0$ ). Гемоперикард был осложнением у 6,8% пациентов при выполнении операции из трансфеморального доступа, в группе трансапикального доступа его частота составляла 4% ( $p=1,0$ ). Самой частой причиной гемоперикарда явилась перфорация правого желудочка временным эндокардиальным электродом при проведении высокочастотной стимуляции сердца. В зарубежной литературе частота развития тампонады сердца колеблется от 4,3 до 13% [4, 18, 19].

ФЖ после имплантации протеза возникла у 3 (4,1%) пациентов в группе трансфеморального протезирования АК, в группе трансапикального доступа — у 2 пациентов (8%;  $p=0,59$ ). Высокая частота развития ФЖ при трансапикальном протезировании, вероятно, обусловлена не только высокочастотной стимуляцией сердца, но и хирургической травмой левого желудочка. При сравнении групп местной и общей анестезии при трансфеморальном протезировании получены достоверные различия по частоте возникновения ФЖ (3 случая против 0;  $p=0,012$ ). Это можно объяснить тем, что в отсутствии эхокардиографического контроля в группе местной анестезии хирургу требовалась большая кратность высокочастотной электрокардиостимуляции (ВЧЭКС). Длительные и многократные эпизоды ВЧЭКС могут провоцировать развитие жизнеугрожающих аритмий [20].

При анализе частоты развития ОНМК между группами трансфеморального и трансапикального доступов получены недостоверные различия (5,4% против 12%;  $p=0,36$ ). Полученные нами данные подтверждаются данными многоцентрового рандомизированного мета-анализа, включившего 2978 пациентов, где частота развития ОНМК достоверно не отличалась [21].

Частота возникновения послеоперационного делирия была практически одинаковой в исследуемых группах (в группе трансфеморального доступа — 10,8%, в группе трансапикального доступа — 8%, в группе местной анестезии — 11,1%, в группе общей анестезии — 10,7%) и, вероятно, не связана с хирургическим доступом и видом анестезии. Наши результаты сопоставимы с данными зарубежных исследователей, в работе которых делирий развился у 11,5% из 508 пациентов [22].

ОПН после ТПАК является предметом обсуждения многих авторов. Частота развития этого осложнения колеблется в широких пределах — 8,3–57% [23, 24]. По нашим данным, ОПН развилась у 6,8% пациентов после трансфеморального ТПАК и у 12% пациентов после трансапикального ТПАК ( $p=0,41$ ). Хотя различия и были недостоверными, большую частоту развития ОПН в группе трансапикального протезирования можно объяснить большей частотой кровотечения в одноименной группе. При трансфеморальном протезировании в группе местной анестезии случаев ОПН не наблюдали, в группе общей анестезии ОПН выявлена у 8,9% пациентов. Различия оказались недостоверными ( $p=0,32$ ) и, таким образом, развитие ОПН не связано с видом анестезии.

Продленная ИВЛ в данном исследовании расценивалась как ИВЛ длительностью более 1 сут. После трансапикального протезирования потребность в длительной ИВЛ возникала чаще и составила 16%, в то время как в группе трансфеморального доступа потребность в длительной ИВЛ составила 4,1% ( $p=0,06$ ). Различия в группах приближались к достоверным. Увеличение длительности ИВЛ в группе трансапикального протезирования объясняется большим количеством осложнений в данной группе, торакотомией у больных пожилого и старческого возраста. При проведении общей анестезии в группе трансфеморального протезирования необходимость в длительной ИВЛ составила 5,3%. В группе местной анестезии ИВЛ не проводилась, однако в раннем послеоперационном периоде у 1 (5,6%) пациента развился делирий, потребовавший респираторной поддержки.

## Заключение

Операция транскатетерного протезирования аортального клапана является оптимальным методом лечения больных пожилого и старческого возраста с критическим аортальным стенозом и высоким хирургическим риском. Операция транскатетерного протезирования является менее травматичной, чем операция с использованием искусственного кро-

вообращения, но все-таки имеет ряд осложнений. Согласно полученным данным, нет зависимости между видом хирургического доступа (трансапикального, трансфеморального) при протезировании аортального клапана и частотой осложнений. В группе трансфеморального протезирования установлена статистически значимая связь между видом анестезии и частотой возникновения фибрилляции желудочков. В условиях местной анестезии фибрилляция желудочков возникает чаще.

## Сведения об авторах:

**ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва**

Табакьян Е.А. – к.м.н., н.с. лаборатории искусственного и вспомогательного кровообращения отдела сердечно-сосудистой хирургии.

Имаев Т.Э. – к.м.н., вед.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, лаборатории гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Акчурин Р.С. – д.м.н., проф., акад. РАН, руков. отдела сердечно-сосудистой хирургии, зам. ген. директора Комплекса по хирургии.

*Лаборатория анестезиологии и защиты миокарда*

Марголина А.А. – к.м.н., ст.н.с. лаборатории.

Груздев К.А. – аспирант лаборатории.

Лепилин М.Г. – д.м.н., проф., руков. лаборатории.

E-mail: margolina\_a\_a@hotmail.com

## Information about the author:

**Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia**

Margolina A.A. – PhD.

E-mail: margolina\_a\_a@hotmail.com

## ЛИТЕРАТУРА

- Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., Antunes M.J., Barón-Esquivias G., Baumgartner H., Borger M.A., Carrel T.P., De Bonis M., Evangelista A., Falk V., Jung B., Lancellotti P., Pierard L., Price S., Schäfers H.J., Schuler G., Stepinska J., Swedberg K., Takkenberg J., Von Oppell U.O., Windecker S., Zamorano J.L., Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease. The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2012;33:2451–2496.
- Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Акчурин Р.С. Транскатетерная имплантация аортального клапана. Состояние проблемы, перспективы в России. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015;11(1):53–59. Russian (Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Акчурин Р.С. Транскатетерная имплантация аортального клапана. Состояние проблемы, перспективы в России. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015;11(1):53–59).
- Smith C.R., Leon M.B., Mack M.J., Miller D.C., Moses J.W., Svensson L.G., Tuzcu E.M., Webb J.G., Fontana G.P., Makkar R.R., Williams M., Dewey T., Kapadia S., Babaliaros V., Thourani V.H., Corso P., Pichard A.D., Bavaria J.E., Herrmann H.C., Akin J.J., Anderson W.N., Wang D., Pocock S.J.; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients *N Engl J Med* 2011;364(23):2187–98.
- Seiffert M., Conradi L., Baldus S., Schirmer J., Blankenberg S., Reichenspurner H., Diemert P., Treede H. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44(3):478–84.
- Yamaoka H., Kuwaki K., Inaba H., Yamamoto T., Kato T.S., Dohi S., Matsushita S., Amano A. Comparison of modern risk scores in predicting operative mortality for patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Cardiol* 2015; Sep 24. pii: S0914-5087(15)00282-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.08.017.
- Collas V.M., Van De Heyning C.M., Paelinck B.P., Rodrigus I.E., Vrints C.J., Bosmans J.M. Validation of transcatheter aortic valve implantation risk scores in relation to early and mid-term survival: a single-centre study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; Dec 20. pii: ivv340. doi: 10.1093/icvts/ivv340
- Svensson L.G., Tuzcu M., Kapadia S., Blackstone E.H., Roselli E.E., Gillinov A.M., Sabik J.F. 3rd, Lytle B.W. A comprehensive review of the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(3):11–6.
- de Brito F.S. Jr, Carvalho L.A., Sarmento-Leite R., Mangione J.A., Lemos P., Siciliano A., Caramori P., São Thiago L., Grube E., Abizaid A.; Brazilian TAVI Registry investigators. Outcomes and predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: Results of the Brazilian registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85(5):E153–62. doi: 10.1002/ccd.25778
- Eltchaninoff H., Prat A., Gilard M., Leguerrier A., Blanchard D., Fournial G., Iung B., Donzeau-Gouge P., Tribouilloy C., Debrux J.L., Pavie A., Gueret P.; FRANCE Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 2011;32(2):191–7.
- Ludman P.F., Moat N., de Belder M.A., Blackman D.J., Duncan A., Banya W., MacCarthy P.A., Cunningham D., Wendler O., Marlee D., Hildick-Smith D., Young C.P., Kovac J., Uren N.G., Spyt T., Trivedi U., Howell J., Gray H.; UK TAVI Steering Committee and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Transcatheter Aortic Valve Implantation in the UK: Temporal Trends, Predictors of Outcome and 6 Year Follow Up: A Report from the UK TAVI Registry 2007 to 2012.

- Circulation 2015;131(13):1181–90.
11. Hamm C.W., Möllmann H., Holzhey D., Beckmann A., Veit C., Figulla H.R., Cremer J., Kuck K.H., Lange R., Zahn R., Sack S., Schuler G., Walther T., Beyersdorf F., Böhm M., Heusch G., Funkat A.K., Meinertz T., Neumann T., Papoutsis K., Schneider S., Welz A., Mohr F.W.; GARY-Executive Board. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J* 2014; 35(24):1588–98.
  12. Dalton K. Comprehensive French TAVI Registry Shows Promising Results. <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=107074> (31 August, 2011).
  13. Ramazzina C., Knecht S., Jeger R., Kaiser C., Schaer B., Osswald S., Sticherling C., Kühne M. Pacemaker implantation and need for ventricular pacing during follow-up after transcatheter aortic valve implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37(12):1592–601.
  14. Lotfi S., Dohmen G., Götzenich A., Haushofer M., Spillner J.W., Autschbach R., Hoffmann R. Midterm outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Innovations (Phila)* 2014; 9(5):343–7.
  15. Franzoni I., Latib A., Maisano F., Costopoulos C., Testa L., Figini F., Giannini F., Basavarajiah S., Mussardo M., Slavich M., Taramasso M., Cioni M., Longoni M., Ferrarello S., Radinovic A., Sala S., Ajello S., Sticchi A., Giglio M., Agricola E., Chieffo A., Montorfano M., Alfieri O., Colombo A. Comparison of incidence and predictors of left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation using the CoreValve versus the Edwards valve. *Am J Cardiol* 2013;112(4):554–9.
  16. Gafoor S., Sirotna M., Doss M., Franke J., Piayda K., Lam S., Bertog S., Vaskelyte L., Hofmann I., Sievert H. Safety of transcatheter aortic valve implantation in a hospital with visiting on-site cardiac surgery. *J Interv Cardiol* 2015;28(1):76–81.
  17. Königstein M., Ben-Assa E., Banai S., Shacham Y., Ziv-Baran T., Abramowitz Y., Steinvil A., Leshem Rubinow E., Havakuk O., Halkin A., Keren G., Finkelstein A., Arbel Y. Periprocedural bleeding, acute kidney injury, and long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Can J Cardiol* 2015;31(1):56–62.
  18. Seiffert M., Conradi L., Terstesse A.C., Koschyk D., Schirmer J., Schnabel R.B., Wilde S., Ojeda F.M., Reichenspurner H., Blankenberg S., Schäfer U., Treede H., Diemert P. Blood transfusion is associated with impaired outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85(3):460–7.
  19. Rezaq A., Basavarajiah S., Latib A., Takagi K., Hasegawa T., Figini F., Cioni M., Franco A., Montorfano M., Chieffo A., Maisano F., Corvaja N., Alfieri O., Colombo A. Incidence, management, and outcomes of cardiac tamponade during transcatheter aortic valve implantation: a single-center study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(12):1264–72.
  20. Covelto R.D., Ruggeri L., Landoni G., Guarracino F., Bignami E., Gonfalini M., Virzo I., Michev I., Colombo A., Zangrillo A. Transcatheter implantation of an aortic valve: anesthesiological management. *Minerva Anestesiol* 2010;76(2):100–8.
  21. Panchal H.B., Ladia V., Amin P., Patel P., Veeranki S.P., Albalbissi K., Paul T. A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients undergoing transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation using Edwards valve for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2014;114(12):1882–90.
  22. Wilbring M., Tugtekin S.M., Alexiou K., Simonis G., Matschke K., Kappert U. Transapical transcatheter aortic valve implantation vs conventional aortic valve replacement in high-risk patients with previous cardiac surgery: a propensity-score analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44(1):42–7.
  23. Elhmidi Y., Bleiziffer S., Deutsch M.A., Krane M., Mazzitelli D., Lange R., Piazza N. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and impact on mortality. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107(2):133–9.
  24. Margolina A.A., Tabakyan E.A., Gruzdev K.A., Partigulov S.A., Lepilin M.G. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Cardiology & cardiovascular surgery* 2014;5:88–93. Russian (Марголина А.А., Табакьян Е.А., Груздев К.А., Партигулов С.А., Лепилин М.Г. Острое повреждение почек после операций транскатетерного протезирования аортального клапана. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2014;5:88–93).

Поступила 15.04.15 (Received 15.04.15)

## Факторы риска рецидива кровотечений при терапевтических значениях международного нормализованного отношения у больных, длительно получающих варфарин

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.40-46>

О.В. МОРЕВА, Е.С. КРОПАЧЕВА, А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ, Е.В. ТИТАЕВА, Е.П. ПАНЧЕНКО

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

Контактная информация: Морева О.В. E-mail: [morevaolga@ya.ru](mailto:morevaolga@ya.ru)

**Целями** нашего исследования были изучение показателей, характеризующих фибринолиз, у больных, длительно получающих варфарин, и оценка их значения в отношении риска рецидива кровотечений, возникающих при терапевтических значениях международного нормализованного отношения (МНО). **Материал и методы.** В проспективное исследование были включены 78 пациентов (40 мужчин), средний возраст  $64,3 \pm 12,2$  года, с показаниями к длительному приему варфарина. Средний период наблюдения составил  $13,1 \pm 4,2$  мес. Больные до включения в исследование не принимали варфарин. Доза варфарина была подобрана под контролем МНО; определение коагулогических показателей (D-димера, фибриногена, комплекса плазмин— $\alpha_2$ -антиплазмин — ПАП и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза — АТИФ) проводили дважды: до начала лечения и, как минимум, через 3 мес терапии варфарином. **Результаты.** Всего за период наблюдения кровотечения развились у 47 (60,3%) больных, однократные кровотечения — у 21 (26,9%), самыми частыми были повторные малые кровотечения при терапевтическом диапазоне МНО — они отмечены у 26 (33,3%) больных. Время нахождения значений МНО в пределах терапевтического диапазона (Time in Therapeutic Range — TTR) у всех больных составило в среднем  $71,5 \pm 19,9\%$ . Однако в окончательный анализ были включены 59 пациентов с адекватной антикоагуляцией (TTR > 65%), среди которых малые рецидивирующие кровотечения отмечались у 18. Наибольшее количество рецидивирующих кровотечений развились у больных с наибольшим снижением АТИФ. По результатам многофакторного анализа предикторами рецидивирующих малых кровотечений на фоне терапии варфарином оказались снижение уровня АТИФ от исходного, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, прием нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП. **Выводы.** На фоне адекватного лечения варфарином отмечено достоверное снижение уровня D-димера, АТИФ; тенденция к снижению уровня фибриногена, при этом наблюдалось достоверное увеличение уровня комплекса ПАП. Факторами риска развития малых рецидивирующих кровотечений у больных, длительно принимающих варфарин, оказались СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, менее 60 мл/мин, прием НПВП и снижение уровня АТИФ более чем на 15,5%.

**Ключевые слова:** кровотечения, варфарин, фибринолиз, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза.

## Risk Factors of Recurrent Bleedings at Therapeutic International Normalized Ratio in Patients on Long-Term Warfarin Therapy

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.40-46>

O.V. MOREVA, E.S. KROPACHEVA, A.B. DOBROVOLSKY, E.V. TITAEVA, E.P. PANCHENKO

Institute of Cardiology of Russian Cardiology Scientific and Production Complex, Moscow, Russia

Contact information: Moreva O. V. E-mail: [morevaolga@ya.ru](mailto:morevaolga@ya.ru)

**Aim:** to investigate parameters of fibrinolysis in patients on long-term warfarin (W) therapy, and assess their relation to the risk of recurrent bleeding occurring at therapeutic international normalized ratio (INR). **Materials and methods.** Our prospective study involved 78 W-naive patients (40 men, age  $64.3 \pm 12.2$  years). Follow up period was  $5.6 \pm 3.4$  months. INR was measured monthly; determination of coagulation parameters (D-dimer, fibrinogen, complex plasmin— $\alpha_2$ -antiplasmin [PAP] and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor [TAFI]) was performed before and after at least 3 months of W therapy. **Results.** During follow-up bleedings occurred in 47 (60.3%) patients, 26 patients (33.3%) had recurrent bleedings at therapeutic INR and 21 patients (26.9%) had single bleeding. Mean time in therapeutic range (TTR) was > 70% in all patients. Data from 59 patients with TTR > 65% (18/59 with minor recurrent bleedings) was included in final analysis. Treatment with W was associated with reduction of D-dimer, TAFI, trend to decrease of fibrinogen level, and increase of PAP. The largest number of recurrent bleedings occurred in patients with greatest reduction of TAFI. According to multivariate discriminant analysis predictors of recurrent minor bleedings on W therapy were: reduction of TAFI from baseline  $\geq 15.5\%$ , glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, treatment with NSAIDs. **Conclusions.** Levels of fibrinogen, D-dimer were decreased and PAP level increased on long-term W therapy. Risk factors of minor recurrent bleedings in patients on long-term W therapy and INR within therapeutic range were TAFI reduction  $\geq 15.5\%$ , GFR < 60 ml/min, and treatment with NSAIDs.

**Key words:** bleeding; warfarin; thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; international normalized ratio.

Антагонисты витамина К (АВК), среди которых наиболее известен варфарин, применяются для лечения тромбозов более 50 лет. Доказана высокая эффективность варфарина в первичной и вторичной профилактике тромбоэмболичес-

ких осложнений у больных фибрилляцией предсердий (ФП). В 5 крупных исследованиях (AFASAK, SPAF, BAATAF, SPINAF, EAFT) было показано, что применение АВК снижает риск возникновения ишемического инсульта на 68% [1–5]. Длительная антикоагулянтная терапия является основой лечения больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями — ВТЭО [6] (тромбоз глубоких вен — ТГВ и тромбоэмболия легочной артерии) и пациентов с искус-

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 2: 40–46

ственными механическими клапанами сердца. Пациенты с антифосфолипидным синдромом также нуждаются в профилактике тромбоэмболических осложнений с помощью АВК. Несмотря на появление новых пероральных антикоагулянтов и получение доказательств их эффективности при лечении пациентов с ФП и ВТЭО, варфарин остается наиболее широко используемым пероральным антикоагулянтом, а у больных с искусственными клапанами сердца, антифосфолипидным синдромом и генетическими тромбофилиями пока не имеет альтернативы.

Однако терапия варфарином сопряжена со сложностями, связанными с узким «терапевтическим окном», необходимостью регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО). Кроме того, варфарин взаимодействует со многими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, что требует особого внимания врача и пациента. Следствием этого являются кровотечения, частота которых при терапии варфарином составляет от 9,0 до 26,5% в год. При этом крупные кровотечения встречаются с частотой 0,3—4,2% в год, а наиболее часто на фоне терапии АВК отмечаются так называемые малые кровотечения. Наши предыдущие исследования показали, что у пациентов, длительно принимающих варфарин, доля рецидивирующих малых кровотечений при терапевтических значениях МНО составляет около 30%. Эти кровотечения, как правило, не связаны с известным источником кровотечения и возникают при терапевтическом уровне антикоагуляции. Нередко эти кровотечения служат причиной необоснованного прекращения терапии АВК. Причина их возникновения до сих пор не выявлена.

Варфарин не оказывает непосредственного фибринолитического действия, однако динамическое наблюдение за размерами тромбов в ушке левого предсердия у больных ФП [7] и у пациентов с ТГВ [8] продемонстрировало возможность лизиса тромбов на фоне терапии варфарином.

Механизм действия варфарина связан с подавлением синтеза четырех факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), что уменьшает образование тромбина. Снижение образования тромбина не только препятствует росту тромбов, но может также стимулировать эндогенный фибринолиз за счет снижения активации активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (АТИФ).

Целями нашего исследования были изучение у больных, длительно получающих варфарин, показателей, характеризующих фибринолиз, и оценка их значения в отношении риска развития рецидивирующих кровотечений при терапевтических значениях МНО.

## Материал и методы

В настоящий проспективный анализ были включены 78 пациентов (40 мужчин и 38 женщин), средний возраст которых составил  $64,3 \pm 12,2$  года, и имеющих показания к длительному приему варфарина. Больные до включения в исследование не принимали варфарин. Длительность наблюдения за больными составила от 6 до 18 мес, в среднем  $13,1 \pm 4,2$  мес. В качестве АВК был использован варфарин, доза которого была подобрана под контролем МНО. Титрование терапевтической дозы варфарина проводили в соответствии с Российскими рекомендациями по антикоагулянтной терапии у больных со стабильными прояв-

лениями атеротромбоза [9]. Начальная доза в большинстве случаев составляла 5 мг/сут. При назначении варфарина пожилым пациентам начальная доза препарата была уменьшена до 2,5 мг/сут. При подборе индивидуальной дозы варфарина контроль МНО проводили каждые 2—3 дня. При достижении целевого МНО (2,0—3,0 для больных ФП и 2,5—3,5 для больных с искусственными клапанами сердца), после получения двух последовательных близких значений МНО в пределах терапевтического диапазона следующее определение МНО проводили через 4 нед, а затем ежемесячно или при необходимости. При длительном приеме варфарина важнейшим показателем эффективности проводимой терапии является время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне (Time in Therapeutic Range — TTR). Показатель TTR был рассчитан как средняя доля значений МНО (в процентах) для каждого больного, которые находились в пределах терапевтического диапазона.

Пациентов наблюдали амбулаторно. На ежемесячных визитах в клинику проводили осмотр больных с оценкой артериального давления, частоты сердечных сокращений, электрокардиограммы по необходимости, проводили коррекцию медикаментозной терапии. При наличии показаний больных госпитализировали. В период наблюдения больные имели возможность контакта с врачом по телефону.

Для определения развившихся кровотечений мы использовали классификацию S. Fihn и соавт. [10]. Малыми считали кровотечения, не потребовавшие лечения и дополнительного обследования. К большим относили фатальные — повлекшие за собой смерть больного; опасные для жизни — требующие хирургического или ангиографического вмешательства и сопровождающиеся тяжелой кровопотерей; выраженные — явные или скрытые (выявленные при эндоскопическом исследовании) кровотечения: желудочно-кишечное, выраженная гематурия и кровотечения, потребовавшие переливания не менее 2 доз крови.

В зависимости от наличия кровотечений в период наблюдения были сформированы 3 группы пациентов: 1) не имевшие кровотечений за период наблюдения; 2) имевшие за период наблюдения единственное любое кровотечение; 3) страдавшие рецидивирующими малыми кровотечениями при терапевтических значениях МНО на протяжении всего периода наблюдения.

Определение МНО проводили в течение 1—2 ч после взятия крови. Для определения фибриногена, АТИФ, D-димера и комплекса ПАП отбирали плазму, замораживали и хранили при температуре  $-70^\circ\text{C}$  до проведения анализа. Для измерения МНО был использован тромбопластин STA Neoplastin Plus («Diagnostica Stago», Франция) с международным индексом чувствительности 1,25. Определение D-димера проводили при помощи метода иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов Asserachrom D-DI («Diagnostica Stago», Франция). Уровень АТИФ определяли фотометрическим методом с использованием наборов реактивов STA — STACHROM TAFI. Уровень фибриногена определяли методом Клаусса с использованием наборов реактивов STA — Fibrinogen. Уровень ПАП определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Technozym PAP complex. Кровь для определения коагулянтных показателей брали дважды: до начала лечения и как минимум через 3 мес терапии варфарином.

Статистический анализ был проведен при помощи программы Statistica<sup>®</sup>99. Для показателей, имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ); результаты представлены как  $M \pm SD$ . Для количественных непараметрических показателей определяли медиану ( $Me$ ) и интерквартильный размах (25-й процентиль; 75-й процентиль); результаты представлены как  $Me$  (25%; 75%). Для оценки динамики показателей на фоне лечения варфарином был использован парный непараметрический критерий Вилкоксона. С целью поиска предикторов развития рецидивирующих малых геморрагических осложнений на основании однофакторного анализа были отобраны клинические и лабораторные факторы ( $p < 0,2$ ), которые затем были включены в многофакторный дискриминантный анализ. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В проспективный анализ были включены 78 пациентов с показаниями к длительному приему варфарина.

Клиническая характеристика, включенных в исследование больных представлена в табл. 1.

Как видно из результатов, представленных в табл. 1, показанием к назначению варфарина в 80,8% случаев послужило наличие пароксизмальной или постоянной формы ФП. Средняя оценка по шкале CHADS2 составила  $2,1 \pm 1,3$  балла, а по шкале CHA2DS2-VASc —  $4,1 \pm 1,7$  балла. В остальных 19,2% случаев показаниями были перенесенные тромбоэмболические осложнения (7,8%), наличие искусственного клапана сердца (1,3%) и молодой возраст пациентов с ранним закрытием шунтов, стентов, высоким уровнем липопротеина (а) и/или гомозиготным носительством полиморфизма 4G/4G гена PAI (10,3%). Наиболее часто больные страдали гипертонической болезнью — 91%, у 53,8% больных имелась ишемическая болезнь сердца (ИБС), из них у 25,6% был диагностирован постинфарктный кардиосклероз, а 29,5% больных подверглись процедуре чрескожного коронарного вмешательства и/или перенесли операцию коронарного шунтирования. Из сопутствующей патологии у 34,6% больных имелись признаки хронической сердечной недостаточности I—III функционального

**Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных**

Показатель	Значение
Мужчины/женщины	40/38 (51,3/48,7)
Период наблюдения, мес	$13,1 \pm 4,2$
Средний возраст, годы	$64,3 \pm 12,2$
Показатель TTR, %	$71,5 \pm 19,9$
Показания к назначению варфарина	
ФП	63 (80,8)
Пароксизмальная форма	38 (48,7)
Постоянная форма	25 (32,1)
Средняя оценка по CHADS2, баллы	$2,1 \pm 1,3$
Средняя оценка по CHA2DS2-VASc, баллы	$4,1 \pm 1,7$
Изолированная ФП	57 (73,1)
ФП+ТГВ	1 (1,3)
ФП+ТГВ+ТЭЛА	2 (2,6)
ФП+искусственный клапан	2 (2,6)
ФП+тромбоз левого предсердия	1 (1,3)
ТГВ	2 (2,6)
ТГВ+ТЭЛА	2 (2,6)
ТЭЛА	1 (1,3)
Тромбоз левого желудочка	1 (1,3)
Искусственный клапан	1 (1,3)
Другие показания*	8 (10,3)
Основное заболевание и перенесенные вмешательства	
Гипертоническая болезнь	71 (91)
ИБС	42 (53,8)
Постинфарктный кардиосклероз	20 (25,6)
ЧКВ и/или КШ в анамнезе >6 мес назад	23 (29,5)
Сопутствующая патология	
Транзиторная ишемическая атака/инсульт	15 (19,2)
Хроническая сердечная недостаточность I—III ФК по классификации NYHA	27 (34,6)
Сахарный диабет	15 (19,2)
Снижение СКФ (СКД-EPI) менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	19 (24,4)
Нарушение функции щитовидной железы, медикаментозно компенсированное	12 (15,4)

*Примечание.* Данные представлены в виде среднего ( $M$ )±стандартное отклонение ( $SD$ ) или в виде абсолютного числа больных (%). \* — пациенты с ранними осложнениями ЧКВ и КШ (закрытие шунтов, стентов), уровнем липопротеина (а) более 100 мг/дл, врожденными тромбофилиями (4G/4G PAI) и низким риском кровотечений. Здесь и в табл. 2: ФП — фибрилляция предсердий; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; КШ — коронарное шунтирование; ФК — функциональный класс; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

класса, 19,2% больных перенесли транзиторную ишемическую атаку или инсульт, 19,2% больных страдали сахарным диабетом, у 24,4% было выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и у 15,4% имелось нарушение функции щитовидной железы, медикаментозно компенсированное.

Всего за период наблюдения кровотечения развились у 47 (60,3%) больных, однократные кровотечения — у 21 (26,9%); самыми частыми были повторные малые кровотечения при терапевтическом диапазоне МНО — у 26 (33,3%) больных. Без кровотечений период наблюдения прожил 31 (39,7%) больной.

Среди 21 больного с однократным кровотечением в период наблюдения у 6 кровотечения развились в 1-й месяц лечения, в период подбора дозы варфарина. Из них в 1-й месяц лечения 3 оказались носителями генотипов, определяющих повышенную чувствительность к варфарину (A/AVKORC1 или аллельных вариантов 2\*/2\*, 2\*/3\*, 3\*/3\*СYP2C9). У 15 больных однократные кровотечения развились после 1-го месяца лечения. Причиной кровотечений у 4 больных

оказались мочекаменная болезнь с движением камня и обострение язвенной болезни желудка, в остальных 11 случаях кровотечения были спровоцированы травмой, операцией, передозировкой препарата (ятрогенной и по неосторожности пациента), добавлением к лечению амиодарона, сопутствующим приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

В отдельную группу были выделены 26 пациентов с рецидивирующими малыми кровотечениями, возникавшими без видимых причин при терапевтических значениях МНО.

Время нахождения значений МНО в пределах терапевтического диапазона (TTR) у всех больных составило в среднем  $71,5 \pm 19,9\%$ , что указывает на адекватную терапию варфарином в целом. Тем не менее у 19 из 78 больных показатель TTR был ниже 65%. Учитывая поставленную задачу, в окончательный анализ мы включили лишь 59 пациентов с адекватной антикоагуляцией (TTR > 65%), среди которых малые рецидивирующие кровотечения отмечались у 18. Сравнительная клиническая характеристика пациентов с наличием рециди-

**Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия рецидивирующих кровотечений при терапевтических значениях МНО (однофакторный анализ)**

Характеристика	Больные без рецидивирующих кровотечений	Больные с рецидивирующими кровотечениями при терапевтических значениях МНО	<i>p</i>
Всего	41 (69,5)	18 (30,5)	
Женщины	19 (46,3)	9 (50)	1,0
Возраст более 75 лет	7 (17,1)	2 (11,1)	1,0
Плохой контроль АД	5 (12,2)	4 (22,2)	0,3
Кровоточивость в анамнезе	2 (4,9)	3 (16,7)	0,3
Лабильное МНО	10 (24,4)	8 (44,4)	0,4
Анемия	2 (4,9)	1 (5,6)	1,0
Транзиторная ишемическая атака или ишемический инсульт	6 (14,6)	4 (22,2)	0,7
Эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта	14 (34,1)	11 (61,1)	0,3
СКФ (СКD-EPI) менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	0	4 (22,2)	0,01
СКФ (MDRD) менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	1 (2,4)	3 (16,7)	0,1
Трехкомпонентная антитромботическая терапия (АСК+клопидогрел+варфарин)	4 (9,8)	4 (22,2)	0,4
Двухкомпонентная антитромботическая терапия (варфарин+АСК или клопидогрел)	10 (24,4)	6 (33,3)	0,8
Гастропротективная терапия	8 (19,5)	4 (22,2)	1,0
Прием НПВП	0	2 (11,1)	0,1
Прием слабительных препаратов	1 (2,4)	3 (16,7)	0,1

*Примечание.* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). МНО — международное нормализованное отношение; АД — артериальное давление; АСК — ацетилсалициловая кислота; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

**Таблица 3. Динамика коагулологических показателей на фоне лечения варфарином (n=59)**

Показатель	До лечения варфарином (1)	На фоне лечения варфарином (2)	<i>p</i> <sub>1-2</sub>	Направление динамики показателя
Фибриноген, г/л	3,8 (3,3; 4,2)	3,5 (3,2; 4,1)	0,05	Снижение
D-димер, нг/мл	490 (280; 715)	361 (236; 469)	0,000001	Снижение
ПАП, нг/мл	187 (115; 245)	279 (213; 470)	0,000003	Повышение
АТИФ, %	106 (97; 126)	100 (82; 125)	0,009	Снижение

*Примечание.* Данные представлены в виде медианы (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). ПАП — комплекс плазмина— $\alpha_2$ -антиплазмин; Здесь в табл. 4 и на рисунке: АТИФ — активируемый тромбином ингибитор фибринолиза.

вирующих кровотечений или без них при терапевтических значениях МНО представлена в табл. 2.

Результаты однофакторного анализа указывают, что у больных с рецидивирующими кровотечениями достоверно чаще встречалась СКФ (СКД-ЕП) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также была выявлена тенденция к более частому приему слабительных средств и НПВП.

Динамика коагулологических показателей в ходе лечения варфарином представлена в табл. 3.

На фоне адекватного лечения варфарином отмечено снижение активации свертывания, о чем свидетельствует снижение уровня D-димера с 490 (280; 715) до 361 (236; 469) нг/мл ( $p=0,000001$ ). При этом наблюдалось также увеличение уровня комплекса ПАП, отражающего активацию фибринолиза, с 187 (115; 245) до 279 (213; 470) нг/мл ( $p=0,000003$ ). Нельзя исключить, что активация фибринолиза была обусловлена не только ингибированием свертывания крови, но и снижением уровня АТИФ с 106 (97; 126) до 100 (82; 125) % ( $p=0,009$ ). Кроме того, на фоне терапии варфарином отмечена тенденция к снижению уровня фибриногена с 3,8 (3,3; 4,2) до 3,5 (3,2; 4,1) г/л ( $p=0,05$ ).

Учитывая полученные результаты, указывающие на активацию фибринолиза на фоне терапии варфарином, мы более детально проанализировали динамику каждого показателя. Как видно из табл. 4, медиана АТИФ на фоне терапии варфарином снижалась, однако при анализе динамики у каждого пациента снижение АТИФ отмечалось лишь у 42 (71,2%) из 59 больных. Среднее снижение АТИФ у больных с рецидивирующими кровотечениями ( $n=18$ ) было больше, чем у пациентов ( $n=41$ ) без кровотечений, —17,8 и 1,4% соответственно.

**Таблица 4. Распределение пациентов с рецидивирующими кровотечениями при терапевтических значениях МНО в зависимости от динамики уровня АТИФ**

Квартиль	Больные, абс. число	Δ% АТИФ от исходного уровня	Рецидивирующие кровотечения, абс. число
1-й	15	От -53,2 до -22,7	8
2-й	15	От -22,6 до -10,5	6
3-й	14	От -10,4 до 5,1	2
4-й	15	От 5,1 до 66,3	2

Как видно из данных, представленных в табл. 4, прослеживается взаимосвязь рецидивирующих кровотечений со степенью снижения АТИФ. Наибольшее количество рецидивирующих кровотечений развилось у больных с наибольшим снижением АТИФ: 14 кровотечений у 30 больных из 1-го и 2-го квартилей, против 4 кровотечений у 29 больных из 3-го и 4-го квартилей ( $p=0,058$ ).

Результаты ROC-анализа (см. рисунок) показали, что снижение АТИФ на терапии фоне варфарином более чем на 15,5% от исходного уровня ассоциируется с развитием малых рецидивирующих кровотечений (чувствительность 87%, специфичность 67%, площадь под характеристической кривой 0,75 при 95% доверительном интервале от 0,6 до 0,9;  $p=0,029$ ).

При оценке динамики D-димера, ПАП и фибриногена достоверной связи с кровотечениями выявлено не было.

С целью поиска предикторов развития малых рецидивирующих кровотечений при терапевтических значениях МНО

был проведен многофакторный дискриминантный анализ, в который на основании результатов однофакторного анализа были включены клинические и лабораторные показатели со значениями  $p<0,2$  (см. табл. 3).

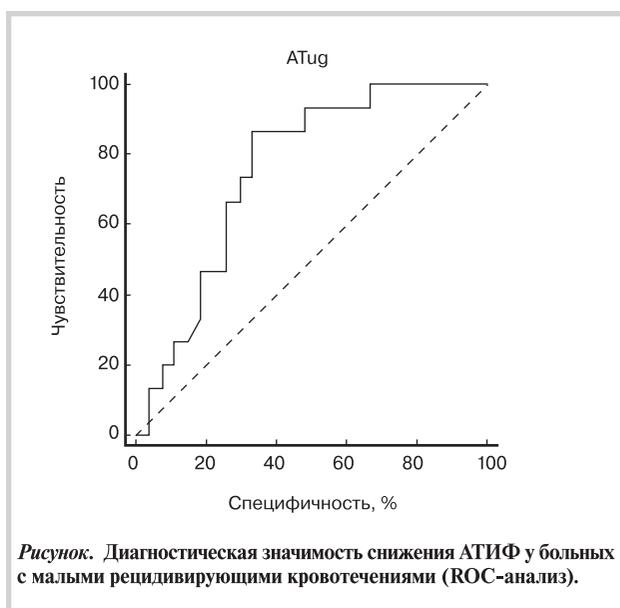
По результатам многофакторного анализа предикторами рецидивирующих малых кровотечений на фоне терапии варфарином оказались следующие показатели: снижение уровня АТИФ от исходного  $\geq 15,5\%$  ( $p=0,0006$ ), СКФ (СКД-ЕП)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,001$ ), прием НПВП ( $p=0,045$ ). Отмечена также тенденция к взаимосвязи кровотечений с приемом слабительных препаратов ( $p=0,088$ ).

## Обсуждение

Применение варфарина ассоциируется с увеличением риска кровотечений, частота которых, по данным крупных исследований, составляет от 9,0 до 26,5%, при этом частота больших кровотечений равна 0,3—4,2% в год [1—5, 11, 12]. Наиболее уязвимым в плане развития геморрагических осложнений является 1-й месяц лечения. В период подбора индивидуальной дозы варфарина высока вероятность развития чрезмерной гипокоагуляции при использовании стандартных схем насыщения. Наиболее часто это наблюдается у носителей генотипов А/А VKORC1 и/или 2\*/2\*, 2\*/3\*, 3\*/3\* CYP2C9, которые определяют повышенную чувствительность к варфарину.

Наши данные указывают, что половина кровотечений, возникших в 1-й месяц лечения на фоне передозировки варфарина, были обусловлены повышенной чувствительностью к препарату, связанной с генетическими особенностями больных, что совпадает с данными других крупных исследований, включая российское многоцентровое исследование ВАРФАГЕН [11].

Наиболее опасными, хотя и не самыми частыми, являются большие кровотечения, которые никогда не остаются без внимания врача и пациента. Крупные кровотечения, как правило, имеют источник. После большого кровотечения при неустранимом источнике антикоагулянтная терапия не возобновляется.



**Рисунок. Диагностическая значимость снижения АТИФ у больных с малыми рецидивирующими кровотечениями (ROC-анализ).**

Однако, как показало наше исследование, в структуре всех геморрагических осложнений 55,3% кровотечений, развившихся за период наблюдения, составили малые рецидивирующие кровотечения, возникавшие без видимых причин и источников кровотечений при терапевтическом уровне антикоагуляции. Малые кровотечения, как правило, не угрожают жизни, но тревожат больных и лечащих врачей и часто становятся причиной необоснованной отмены антикоагулянтов, что может послужить причиной фатальных тромбоэмболических осложнений.

Целью нашего исследования был поиск клинических и лабораторных показателей, связанных с рецидивирующими малыми кровотечениями, у больных, получающих варфарин. Для решения поставленной задачи мы ориентировались на известные факторы риска (ФР) развития кровотечений и лабораторные показатели, характеризующие фибринолиз. Варфарин не обладает прямой фибринолитической активностью, однако известно, что лечение варфарином приводит к лизису тромбов. Эти факты дают основания предполагать опосредованное влияние варфарина на систему фибринолиза.

Подтверждением того, что терапия варфарином активирует эндогенный фибринолиз, служит обнаруженное в работе повышение на фоне лечения комплекса ПАП, отражающего образование плазмينا. Наблюдавшееся одновременно снижение уровня D-димера, который часто рассматривают как маркер активации фибринолиза, скорее всего, обусловлено изменением баланса между образованием и лизисом фибрина в пользу последнего.

Полученные нами данные о динамике уровня АТИФ позволяют высказать предположение, что активации фибринолиза на фоне терапии варфарином могло способствовать и снижение этого ингибитора. Механизм влияния варфарина на уровень АТИФ нам неизвестен, однако отметим, что о более низком уровне АТИФ у пациентов, получающих варфарин, чем у здоровых доноров, сообщали и другие авторы [12]. АТИФ после активации тромбином приобретает карбоксипептидазную активность, направленную на отщепление C-концевых остатков лизина и аргинина, экспонирующихся на начальных этапах лизиса фибрина и формирующих участки высокого сродства к плазминогену. Их отщепление замедляет лизис сгустка. Концентрация АТИФ в плазме крови на порядок ниже, чем  $K_m$  (константа Михаэлиса) реакции его активации. Поэтому степень активации АТИФ и, следовательно, его антифибринолитическое действие напрямую зависят как от образования тромбина, так и от уровня АТИФ в плазме [13]

В окончательный анализ нашего исследования были включены больные с ТТР > 65%, что соответствует современным требованиям создаваемой антикоагуляции. Тем не менее и при анализе данных всех пациентов были выявлены аналогичные тенденции в динамике показателей, характеризующих фибринолиз.

Поиск ФР малых рецидивирующих кровотечений обнаружил, что они были связаны со сниженной СКФ, приемом НПВП и со снижением уровня АТИФ на фоне терапии варфарином более чем на 15,5%. Стоит отметить, что снижение уровня АТИФ было самым сильным ФР развития рецидивирующих кровотечений. Многофакторный анализ подтвердил наличие связи между снижением АТИФ  $\geq 15,5\%$  на фоне терапии варфарином и рецидивирующими кровотечениями.

Другими ФР развития кровотечений оказались снижение СКФ менее 60 мл/мин и прием НПВП. Данные ФР хорошо известны и включены в шкалы для оценки риска геморрагических осложнений HAS-BLED и HEMORR2-HAGES у больных ФП.

В исследовании случай—контроль, включившем 1986 пациентов, было показано, что почечная недостаточность и заболевания печени независимо друг от друга увеличивают риск геморрагических осложнений в 2 раза. Эти данные были подтверждены в исследовании AFFIRM, в котором нарушение функции печени или почек также в 2 раза увеличивало риск развития кровотечений (относительный риск 1,93 при 95% доверительном интервале от 1,27 до 2,93) [14].

Комбинированное использование АВК и НПВП было изучено в ряде исследований. В основном оценивалось влияние сочетанного применения НПВП и АВК на риск развития тяжелых геморрагических осложнений. Так, в некоторых крупных исследованиях было доказано, что прием варфарина и НПВП приводит к 11-кратному увеличению риска развития желудочно-кишечного кровотечения по сравнению с таковым в общей популяции [15, 16].

В нашем исследовании была выявлена тенденция к более частому приему пероральных слабительных препаратов среди больных, имеющих малые рецидивирующие кровотечения. Лекарственные препараты, которые нарушают всасывание веществ в кишечнике: антациды, холестирамин и, в частности слабительные средства, могут уменьшать антикоагулянтный эффект варфарина. Возможно, что нарушение всасывания варфарина снижало его антикоагулянтное действие и МНО и вызывало необходимость увеличения дозы варфарина, что в свою очередь способствовало развитию малых кровотечений.

## Выводы

Рецидивирующие малые кровотечения при терапевтических значениях международного нормализованного отношения отмечаются у 33% больных, длительно принимающих варфарин, и составляют 55% от всех развившихся кровотечений.

Показатели, характеризующие свертывающую систему крови (фибриноген и D-димер), на фоне терапии варфарином достоверно снижаются.

Длительная терапия варфарином способствует активации эндогенного фибринолиза, что подтверждает увеличение содержания комплекса плазмин— $\alpha_2$ -антиплазмин.

Впервые установлено, что адекватная терапия варфарином снижает содержание активируемого тромбином ингибитора фибринолиза.

Степень снижения активируемого тромбином ингибитора фибринолиза на терапии варфарином ассоциируется с риском развития малых рецидивирующих кровотечений.

Факторами риска развития малых рецидивирующих кровотечений у больных, длительно принимающих варфарин, оказались скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и снижение уровня активируемого тромбином ингибитора фибринолиза на фоне терапии варфарином  $\geq 15,5\%$ .

**Сведения об авторах:**

**Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва**

*Лаборатория клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии*

Панченко Е.П. – д.м.н., проф., руков. лаборатории.

Морева О.В. – врач-кардиолог, аспирант отдела.

Кропачева Е.С. – к.м.н., н.с. отдела.

Добровольский А.Б. – д.биол.н., проф., вед.н.с. отдела.

Титаева Е.В. – к.биол.н., ст.н.с. отдела.

E-mail: morevaolga@ya.ru

**Information about the author:**

**Institute of Cardiology of Russian Cardiology Scientific and Production Complex, Moscow, Russia**

Moreva O.V. – cardiologist.

E-mail: morevaolga@ya.ru

**ЛИТЕРАТУРА**

- Besson G., Bogousslavsky J. European atrial fibrillation trial (EAFT). Secondary prevention with anticoagulants and aspirin in patients with non-valvular atrial fibrillation having suffered a transient ischemic attack or a regressive vascular accident. *Rev Med Suisse Romande*. 1991 Jan;111(1):49–55.
- The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1990;323(22):1505–1511.
- Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J., Andersen E.D., Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1(8631):175–179.
- Preliminary report of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *N Engl J Med* 1990;322:863–868.
- Ezekowitz M.D., Bridgers S.L., James K.E., Carliner N.H., Colling C.L., Gornick C.C., Krause-Steinrauf H., Kurtzke J.F., Nazarian S.M., Radford M.J. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;20:1406–1413.
- Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M., Gutterman D.D., Schünemann H.J.; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive Summary. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141 (Suppl. 2):7S–47S. doi: 10.1378/chest.1412S3.
- Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Long-term therapy by indirect anticoagulants in patients with atrial fibrillation without valvular lesions (prospective study). Part 1. Effect of 12-month therapy with acenocoumarol on the content of D-dimer, the frequency of thrombosis and hemodynamics of left atrial appendage. *Cardiology* 2004;6:24–30. Russian (Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Длительная терапия непрямими антикоагулянтами у больных мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца (проспективное наблюдение). Часть 1. Влияние 12-месячной терапии аценокумаролом на содержание D-димера, частоту тромбоза и показатели гемодинамики ушка левого предсердия. *Кардиология* 2004;6:24–30).
- Vorobyova N.M., Ermolina O.V., Balahonova T.V., Dobrovolsky A.B., Titaeva E.V., Kirienko A.I., Panchenko E.P. Is three month therapy with warfarin enough for the full treatment of patients after an episode of venous thrombosis? *Therapeutic Archives* 2008;7:50–54. Russian (Воробьева Н.М., Ермолина О.В., Балахонова Т.В., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Кириенко А.И., Панченко Е.П. Достаточно ли трехмесячной терапии варфарином для полноценного
- лечения больных, перенесших эпизод венозного тромбоза? *Терапевтический архив* 2008;7:50–54).
- Panchenko E.P., Yavelov I.S., Gratsiansky N.A., Kropacheva E.S. and expert group. National guidelines for antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. *Cardiovascular therapy and prevention* 2009;8(6),appendix 6. Russian (Рабочая группа по разработке рекомендаций: Панченко Е.П., Явелов И.С., Грацианский Н.А., Кропачева Е.С. и группа экспертов. Национальные рекомендации по антиромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009;8(6),приложение 6).
- Fihn S.D., McDonnell M., Martin D., Henikoff J., Vermes D., Kent D., White R.H. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1993;118:511–520.
- Panchenko E., Kropacheva E., Dobrovolsky A., Trofimov D., Kadochnikova V., Abramov D., Chuvilina M., Zemlyanskaya O., Lifshits G., Vereina N., Sinitsin S., Grekhova L., Vorobyova N., Zateichikov D., Zotova I., Vavilova T., Sirotkina O., Grontkovskaya A., Titaeva E. Clinical relevance of warfarin pharmacogenetics in Russian population. Proceedings of the 10th international congress on coronary artery disease. *Coronary artery disease* 2013;233–237.
- Incampo F., Carrieri C., Galasso R., Scaraggi F.A., di Serio F., Woodhams B., Semeraro N., Colucci M. Effect of warfarin treatment on thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) activation and TAFI-mediated inhibition of fibrinolysis. *J Thromb Haemost* 2013;11:315–324. doi: 10.1111/jth.12102.
- Bouma B.N., Meijers J.C. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U). *J Thromb Haemost* 2003;1:1566–1574.
- DiMarco J.P., Flaker G., Waldo A.L., Corley S.D., Greene H.L., Safford R.E., Rosenfeld L.E., Mitrani G., Nemeth M.; AFFIRM Investigators. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005;149(4):650–656.
- Mellemkjaer L., Blot W.J., Sorensen H.T., Thomassen L., McLaughlin J.K., Nielsen G.L., Olsen J.H. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53(2):173–181.
- Battistella M., Mamdami M.M., Juurlink D.N., Rabeneck L., Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 2005;165:189–192.

Поступила 01.08.15 (Received 01.08.15)

## Синкопальные состояния у юных элитных спортсменов

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.47-51>

В.Н. КОМОЛЯТОВА, Л.М. МАКАРОВ, Н.Н. ФЕДИНА, И.И. КИСЕЛЕВА, Д.А. БЕСПОРТОЧНЫЙ

Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России (ЦСССА) ФГБУЗ Центральная детская клиническая больница ФМБА России, Москва

Контактная информация: Комолятова В.Н. E-mail: [verakom@list.ru](mailto:verakom@list.ru)

Обморок — один из распространенных синдромов в общей популяции — может быть проявлением заболеваний, ассоциированных с риском внезапной смерти. *Цель исследования:* оценить распространенность, патогенетические особенности синкопальных и пресинкопальных состояний у детей, вовлеченных в спорт высших достижений. *Материал и методы:* обследованы 500 юных элитных спортсменов в возрасте 9—18 лет (средний возраст  $16,1 \pm 2,2$  года), членов сборных команд России по 27 видам спорта. Всем спортсменам проведена стандартная электрокардиография, 15 спортсменам с синкопальными состояниями (СС) было проведено холтеровское мониторирование, 17 спортсменам проведен тилт-тест с использованием Вестминстерского протокола. *Результаты:* анализ распространенности СС выявил, что из 500 юных элитных спортсменов СС за последние 5 лет встречались у 34 (6,8%), число эпизодов составляло от 1 до 5 (в среднем  $1,9 \pm 0,3$ ), СС чаще выявлялись у девушек. У 28 (82,3%) спортсменов СС не имели связи с физической нагрузкой, у 6 (17,7%) были ассоциированы с физической нагрузкой. Все электрокардиографические показатели (частота сердечных сокращений, ширина комплекса QRS, продолжительность интервалов QT и QTc) у спортсменов с обмороками и без них достоверно не различались. При проведении тилт-теста в 9 (52,9%) случаях результаты пробы были положительными, в 4 (45%) случаях был смешанный вариант, у 3 (33%) — вазодепрессорный вариант и у 2 (22%) — кардиоингибиторный вариант синкопе. *Выводы:* распространенность СС у юных элитных атлетов 9—18 лет составляет 6,8%, обмороки чаще носят нейромедиаторный характер и обуславливают необходимость исключения сердечно-сосудистой патологии с риском развития угрожающих жизни аритмий, уточнения природы синкопе и при необходимости назначения терапии.

*Ключевые слова:* синкопальные состояния, юные элитные спортсмены.

## Syncope in Young Elite Athletes

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.47-51>

V.N. KOMOLYATOVA, L.M. MAKAROV, N.N. FEDINA, I.I. KISELEVA, D.A. BSPORTOCHNY

Center for Syncope and Arrhythmias in Children and Adolescents of Federal Medico-Biology Agency of Russia Central Children Clinical Hospital FMBA of Russia, Moscow, Russia

Contact information: Komolyatova V.N. E-mail: [verakom@list.ru](mailto:verakom@list.ru)

Syncope — one of the most common syndrome in the general population — may be a manifestation of diseases associated with risk of sudden death. *Objective:* To evaluate the prevalence, pathogenesis particular syncope, near syncope in children involved in elite sport. *Material and Methods:* The study involved 500 young elite athletes aged 9—18 years (mean age  $16.1 \pm 2.2$  years), member of Russian national teams on 27 sports. All athletes performed a standard electrocardiography, 15 athletes with syncope (SS) was conducted Holter monitoring, 17 athletes tilt test performed using c Westminster protocol. *Results:* Analysis of the prevalence of SS reveals that out of 500 young elite athletes SS for the last 5 years occurred in 34 (6.8%), the number of episodes is from 1 to 5 (an average of  $1.9 \pm 0.3$ ) SS often detected girls. In 28 (82.3%) athletes SS had no connection with physical activity, in 6 (17.7%) were associated with physical activity. All electrocardiographic parameters (heart rate, the width of the complex QRS, QT intervals and the duration of the QTc) in athletes with and without syncope was not significantly different. During the tilt test in 9 (52.9%) cases, the results of the samples were positive in 4 (45%) cases had a mixed version, in 3 (33%) — vasodepressor option and in 2 (22%) — cardioinhibitory version of syncope. *Conclusions:* The prevalence of SS in young elite athletes 9—18 years of age is 6.8%, syncope are often neurotransmitter in nature and necessitate exclusion of cardiovascular disease at risk for life-threatening arrhythmias, syncope clarify the nature and purpose of therapy, if necessary.

*Key words:* syncope; young elite athletes.

Обморок — один из распространенных синдромов в общей популяции — может быть проявлением заболеваний, ассоциированных с риском внезапной смерти (ВС) [1]. Первый обморок часто развивается в возрасте от 10 до 30 лет, максимальная частота синкопальных состояний (СС) отмечается в возрасте 15 лет [2, 3]. Эпизод потери сознания может быть первым симптомом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), аритмогенной дисплазии/кардиопатии правого желудочка (АДПЖ/АКПЖ), аномального отхождения коронарных артерий, миокардита, синдромов удлиненного интервала QT (СУИQT) и Бругада и др., которые

могут быть причинами ВС в спортивной популяции [4, 5]. У 17% молодых атлетов, умерших внезапно, имелись в анамнезе СС и пресинкопальные состояния [4]. Даже неопасные, так называемые рефлекторные, СС у спортсменов могут привести к травме, если происходят во время занятия спортом. Именно поэтому в таблице классификаций видов спорта, предложенной J. Mitchel и соавт., особым образом выделены те виды спорта, при которых в случае синкопе риск травмы выше (бобслей, триатлон, горнолыжный спорт, виндсерфинг и др.) [6]. Несмотря на такую актуальность, исследований этой проблемы в нашей стране практически не проводилось.

Цель исследования: оценить распространенность, патогенетические особенности синкопальных и пресинкопальных состояний у детей, вовлеченных в спорт высших достижений.

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 2: 47—51

## Материал и методы

В период с июня 2010 по декабрь 2010 г. в рамках углубленного медицинского обследования были обследованы 500 юных элитных спортсменов в возрасте 9—18 лет (средний возраст  $16,1 \pm 2,2$  года), 333 девушки (средний возраст  $16,0 \pm 1,01$  года) и 167 юношей (средний возраст  $16,3 \pm 1,4$  года), членов сборных команд России по 27 видам спорта. Средний рост девушек-спортсменок составил  $171,3 \pm 10,0$  (135—202) см, средняя масса тела  $62,5 \pm 10,8$  (30—90) кг, площадь поверхности тела  $1,72 \pm 0,19$  м<sup>2</sup>, масса миокарда  $150 \pm 45$  г, индекс массы миокарда  $73 \pm 18$ . Показатели физического развития юношей: средний рост  $180,2 \pm 14,1$  см, масса тела  $75 \pm 14,7$  кг, площадь поверхности тела  $1,93 \pm 0,26$  м<sup>2</sup>, масса миокарда  $193 \pm 36$  г, индекс массы миокарда  $91 \pm 24$ .

Всем спортсменам проведена стандартная электрокардиография в клино- и ортоположениях с оценкой основных параметров (аппарат MAC 5500, «General Electric Medical System», США), эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой размеров полостей сердца и сократительной способности миокарда. Холтеровское мониторирование (ХМ) было проведено 15 спортсменам с СС с оценкой частоты сердечных сокращений (ЧСС) в дневные и ночные часы, наличия аритмий, мануального и автоматического анализа интервала QT; определяли продолжительность интервала QT на минимальной ЧСС в ручном и автоматическом режиме, средние значения интервала QT и скорректированного интервала QT с использованием формулы Базетта — QTc в течение суток (аппарат Mars, version 7.2, «General Electric Medical System», США).

С целью индукции СС 17 спортсменам проведен тилт-тест с использованием Вестминстерского протокола. Пробу проводили натощак или не менее чем через 2 ч после еды. После 10-минутного отдыха в горизонтальном положении при помощи специального стола пациент пассивно переводился в вертикальное положение с углом наклона стола  $60^\circ$  и удерживался в этом положении в течение 40 мин или до развития пресинкопального/синкопального состояния или других симптомов, не позволяющих продолжать пробу. В течение всей пробы регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в 6 общепринятых отведениях, ежеминутно осциллометрическим методом измеряли артериальное давление (АД) на плечевой артерии и непрерывным методом от сокращения к сокращению — на указательном или среднем пальце левой руки определяли АД при помощи специальной манжеты. По окончании 40 мин ортостаза или при индукции предобморока или обморока пациента пассивно переводили в горизонтальное положение с последующим анализом ЧСС и АД в течение 5 мин. Пробу оценивали как положительную, если индуцировалось пресинкопальное состояние или СС.

## Результаты

Анализ распространенности СС среди 500 юных элитных спортсменов выявил, что СС встречались у 46 (9,2%) атлетов, причем у 34 (6,8%) из них в последние 5 лет, среди них преобладали девушки — 28 (84%), у юношей распространенность обмороков составляет 3,6%. Число обмороков составляла от 1 до 5 (в среднем  $1,9 \pm 0,3$ ). У девушек обмороки были чаще ( $2,3 \pm 0,2$ ), чем у юношей ( $1,2 \pm 0,4$ ).

Факторы, провоцирующие обмороки, представлены на рис. 1. У 28 (82,3%) спортсменов СС не имели связи с физической нагрузкой (ФН), у 6 (17,7%) ассоциированы с ФН. Наиболее частыми провоцирующими факторами вазовагальных обмороков были плохая переносимость душных помещений, длительный ортостаз, медицинские манипуляции, в том числе в день прохождения медицинского обследования. Большинство спортсменов помимо обморочных состояний имели жалобы на частые предобморочные состояния, возникающие в тех же условиях. Большинству СС предшествовала аура в виде чувства жара, зевоты, мелькания мушек перед глазами, потемнения в глазах, головокружения.

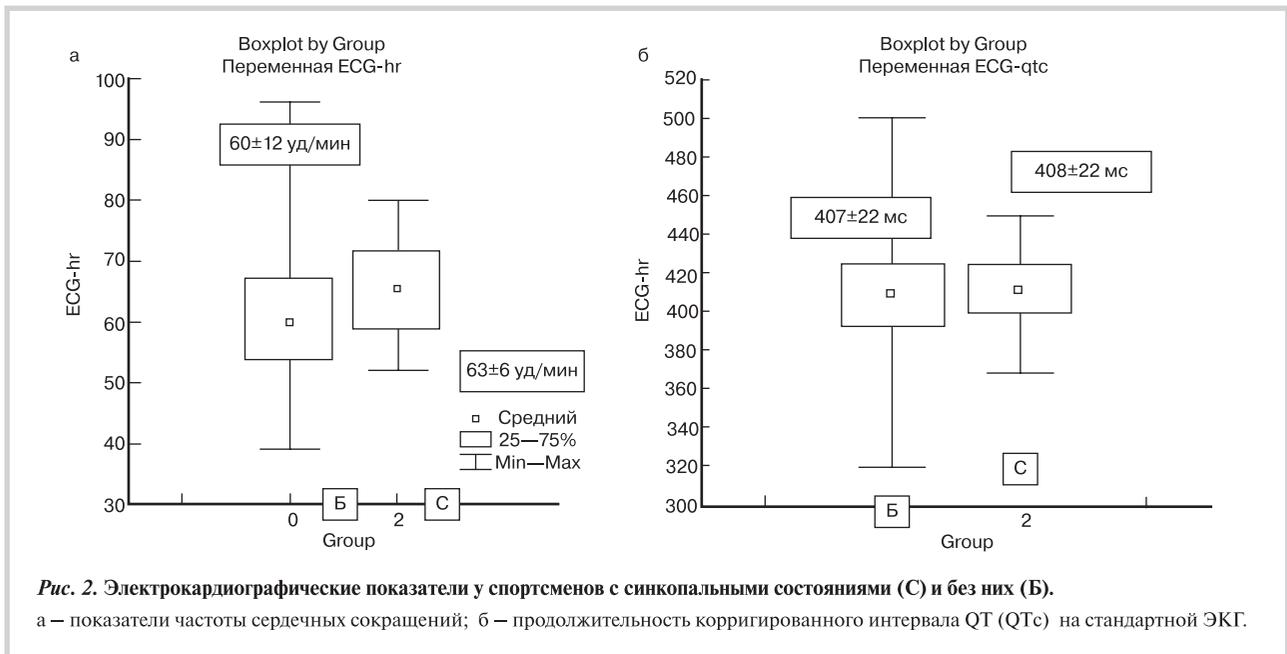
Необходимо отметить, что провоцирующими факторами нагрузочных обмороков были высокая температура окружающей среды во время соревнований, чувство голода во время игры, снижение массы тела. Этот фактор особенно актуален у спортсменов-борцов, боксеров и т.п., так как перед соревнованиями проводится взвешивание, в связи с чем они иногда перед ответственными стартами сбрасывают вес.

Показатели АД, измеренного у спортсменов при осмотре, достоверно не различались у атлетов с обмороками и без них ( $p > 0,05$ ): средние значения систолического АД у спортсменов с синкопе составили  $110 \pm 10,3$  мм рт.ст., без синкопе —  $110 \pm 10,2$  мм рт.ст., средние значения диастолического АД —  $69,3 \pm 8,1$  и  $68,2 \pm 7,6$  мм рт.ст. соответственно.

Все ЭКГ-показатели (ЧСС, ширина комплекса QRS, продолжительность интервалов QT и QTc) у спортсменов с обмороками и без них достоверно не различались (рис. 2).



Рис. 1. Провоцирующие факторы синкопальных состояний у юных элитных атлетов.



ХМ было проведено 15 (44%) спортсменам с СС. При анализе результатов ХМ в группе спортсменов с СС мы не выявили достоверных различий по параметрам оценки ЧСС, анализа аритмий, продолжительности интервала QT в мануальном и автоматическом режимах при сравнении со спортсменами, которым ХМ проводилось по другим поводам.

Тилт-тест был проведен 17 спортсменам с СС. В 9 (52,9%) случаях результаты пробы были положительные, удалось индуцировать пресинкопальные и СС, при этом в 4 (45%) случаях был смешанный вариант пресинкопе (в момент индукции предобморока отмечалось снижение ЧСС и АД), в 3 (33%) — вазодепрессорный, индуцированный только снижением АД, в 2 (22%) случаях — кардиоингибиторный вариант синкопе, развившийся в результате резкого снижения ЧСС и возникновения асистолии до 5,6 с (рис. 3) у одного спортсмена.

Особенностью проведения тилт-теста у спортсменов уровня высшего спортивного мастерства является то, что они практически не предъявляют жалоб в ходе проведения пробы и даже в момент развития пресинкопального состояния с выраженными гемодинамическими и клиническими проявлениями не сознаются, что плохо себя чувствуют, поэтому часто у них тилт-тест заканчивается развитием СС, иногда с длительной асистолией, которое приводит к гипоксическому поражению центральной нервной системы и/или более длительному восстановительному периоду после развития синкопе. Одна девушка, член сборной команды по горным лыжам, даже после развития у нее СС в ходе проведения пробы не соглашалась с нами, что теряла сознание.

## Обсуждение

Синкопе — транзиторный эпизод утраты сознания, развившийся в результате глобальной мозговой гипоперфузии, характеризующийся стремительным началом, короткой продолжительностью и спонтанным восстановлением сознания [7]. Причины и механизмы развития СС у спортсменов и лиц, не занимающихся спортом, практически не различаются.

По данным F. Colvicchi и соавт. [8], исследовавших большую когорту молодых спортсменов (7568 спортсменов, средний возраст 16,2±2,4 года), частота развития СС у юных атлетов за последние 5 лет составила 6,2%, что в целом согласуется с полученными нами данными. По результатам Фрамингемского исследования, средний возраст обследуемых составил 46 лет, 3% мужчин и 3,5% женщин имели хотя бы один эпизод СС в течение 26-летнего катмнеза [9]. В то же время, изучая распространенность синкопальных эпизодов у молодых лиц, K. Ganzeboom и соавт. отметили, что больше 1/3 молодых студентов медицинских вузов (39% из 394, средний возраст 21 год) имели хотя бы 1 эпизод потери сознания [2]. По данным опубликованного нами ранее исследования, проведенного по результатам анкетирования школьников Петушинского района Владимирской области (5728 анкет), частота синкопальных эпизодов в популяции детей и подростков 7—17 лет составила 4,2% [10]. Таким образом, можно отметить, что распространенность СС у юных элитных атлетов несколько выше, чем в популяции сверстников, не занимающихся профессионально спортом. Однако причины этого явления остаются неясными, что требует дальнейшего исследования.

Средняя распространенность СС в нашем исследовании составила 1,9±0,3, что соответствует данным F. Colvicchi и соавт. [8], согласно которым, 5-летняя распространенность синкопальных эпизодов в среднем составляла 1,3±0,7, при этом частота эпизодов потери сознания, как и в нашем исследовании, была достоверно выше у девушек, чем у юношей. Как и в нашем исследовании, обмороки чаще не были связаны с ФН (86,7%), 2% атлетов имели посленагрузочные обмороки, и только 6 (1,3%) имели хотя бы один синкопальный эпизод, связанный с ФН. В нашем исследовании частота обмороков, ассоциированных с ФН, несколько выше. Вероятно, это может быть обусловлено тем, что в нашем исследовании было много спортсменов игровых видов спорта (волейбол, баскетбол), особенностью которых может явиться резкая остановка ФН во время игры (перерывы в игре во время вбрасывания мяча и т.п.). В исследовании

довании F. Colvicchi и соавт. причиной посленагрузочных обмороков у спортсменов в 100% случаев являлась постуральная гипотензия, которая проявляется снижением АД во время ортостаза на тилт-тесте [8]. В нашем исследовании ни у одного из спортсменов, которым проводился тилт-тест, таких изменений не выявлено.

Особую опасность вызывают обмороки у спортсменов во время ФН. Всем спортсменам с такими вариантами обмороков, помимо ЭКГ, ЭхоКГ, велоэргометрии и ХМ, мы провели тилт-тест, и у 3 из них индуцирован смешанный вариант пресинкопального состояния. Надо отметить, что в исследовании F. Colvicchi и соавт. также в большинстве случаев у таких спортсменов регистрировались нейромедиаторные СС, только у 2 атлетов из этой группы была выявлена патология сердца: у 1 ГКМП и у 1 нагрузочная мономорфная правожелудочковая тахикардия, в связи с чем он был прооперирован. Авторы исследования делают вывод, что в большинстве случаев обмороки у спортсменов не связаны с патологией сердца, однако все равно требуют более тщательного обследования атлетов [8].

Ранее эти же авторы опубликовали наблюдение за 33 молодыми атлетами, имевшими СС, ассоциированные с ФН [11]. В это исследование были включены преимущественно молодые женщины ( $n=20$ ), средний возраст  $21 \pm 3,2$  года, с частыми повторяющимися эпизодами необъяснимых СС, связанных с ФН (среднее число синкопальных эпизодов  $4,66 \pm 1,97$ ). Все спортсмены прошли углубленное медицинское обследование, включающее ЭхоКГ, нагрузочное тестирование, электрофизиологическое исследование и тилт-тест. ЭхоКГ выявила у 2 (6%) спортсменов пролапс митрального

клапана, у 4 (12,1%) во время нагрузочного тестирования были зарегистрированы пресинкопальные состояния вследствие гипотензии, у 22 (66%) спортсменов имелись положительные результаты тилт-теста, у 14 (63,4%) индуцирован кардиоингибиторный вариант СС с развитием асистолии более 3 с (средняя продолжительность  $9,8 \pm 6,3$  с). В процессе катамнеза, который составил в среднем 35 мес, примерно  $1/3$  атлетов имели повторение синкопальных эпизодов. Авторы исследования сделали выводы о безопасности СС у спортсменов без СС3. Однако впоследствии S. Firoozi и соавт. [12], комментируя результаты этого исследования, проявили обеспокоенность, что авторы исследовали очень узкую группу спортсменов и не включили в исследование тех атлетов, которые имели хотя бы один синкопальный эпизод, так как и этот эпизод мог бы стать смертельным для пациентов с наследственными каналопатиями. Авторы комментария призывают отстранять спортсменов с СС от занятий спортом до выявления причин обмороков. Кроме того, у авторов вызвало удивление отсутствие в группе спортсменов с СС, ассоциированными с ФН, атлетов со структурными заболеваниями сердца и каналопатиями, такими как синдром удлиненного интервала QT, первый клинико-генетический вариант которого может проявляться обмороками и ВС при ФН. Авторы комментария указывают на отсутствие в исследовании провокационных тестов для этого синдрома. Кроме того, они указывают, что ряд ГКМП и АДПЖ, связанных с мягкими мутациями, могут иметь нормальные и пограничные показатели ЭКГ и ЭхоКГ, такие люди подвержены большему риску ВС. Авторы комментария считают, что у спортсменов

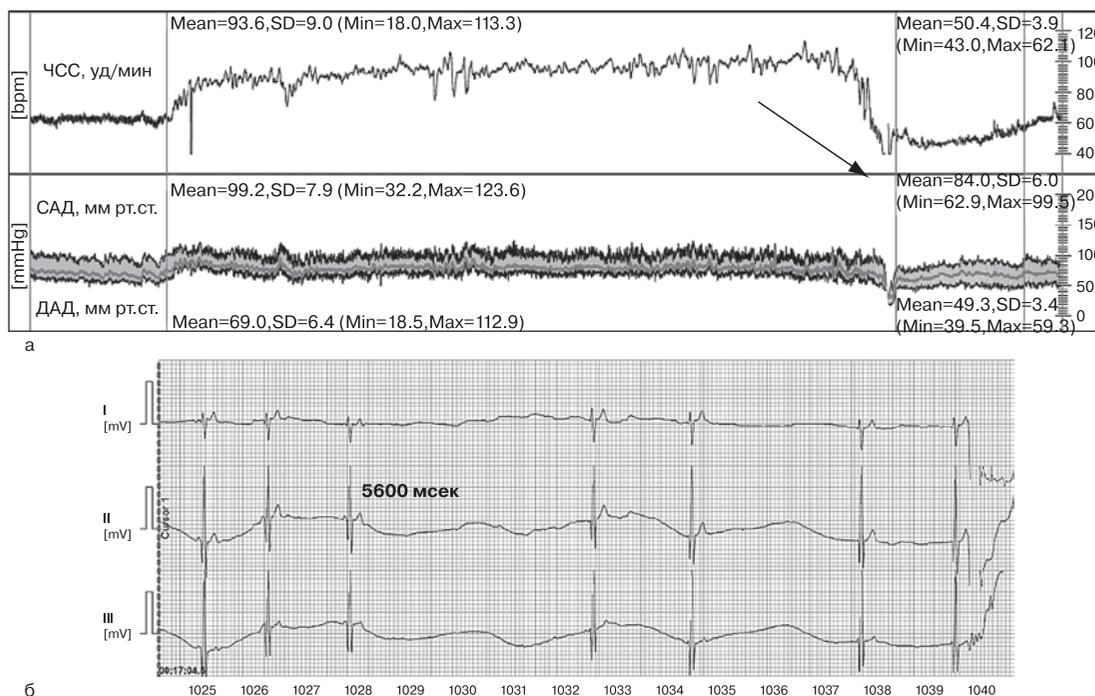


Рис. 3. Результаты тилт-теста пациента Р, 16 лет, члена сборной команды РФ по баскетболу.

а — тренд ЧСС и АД, регистрируемых в ходе пробы, стрелкой показан момент развития синкопального состояния; б — асистолия 5,6 с в момент развития синкопального состояния (кардиоингибиторный вариант обморока). ЧСС — частота сердечных сокращений; АД — артериальное давление; ДАД — диастолическое АД; САД — систолическое АД.

с СС, ассоциированными с ФН, необходимо более активно и настойчиво исключать кардиогенные причины СС.

В комментариях к статье F. Colivicchi и соавт. [11] M. Brignole и соавт. [13] соглашаются с тем, что обмороки при ФН происходят довольно редко (5%) среди всех направленных на обследование в клиники пациентов с обмороками неясной этиологии [14]. С одной стороны, M. Brignole и соавт. говорят о том, что пациенты с обмороками на фоне ФН и без ССЗ, как правило, имеют нейромедиаторный характер и хороший прогноз. С другой стороны, пациенты с обмороками на фоне ССЗ имеют высокий риск ВС, особенно это касается наследственных каналопатий. Тем самым авторы призывают у таких пациентов активно исключать сердечно-сосудистую патологию.

## Заключение

Распространенность синкопальных состояний у юных элитных атлетов 9—18 лет несколько выше, чем в популяции их сверстников, не занимающихся спортом, и составляет 6,8%.

У юных элитных атлетов обмороки чаще носят нейромедиаторный характер.

При выявлении у юных элитных спортсменов даже однократного эпизода потери сознания необходимо исключить сердечно-сосудистую патологию с риском развития угрожающих жизни аритмий, уточнить природу синкопе и при необходимости назначить терапию.

### Сведения об авторах:

**Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России (ЦСССА) ФГБУЗ Центральная детская клиническая больница ФМБА России, Москва**

Комолятова В.Н. - к.м.н., врач ЦСССА.

Макаров Л.М. - д.м.н., проф., руков. ЦСССА.

Федина Н.Н. - врач ЦСССА.

Киселева И.И. - к.м.н., врач ЦСССА.

Беспорточный Д.А. - врач ЦСССА.

E-mail: verakom@list.ru

### Information about the author:

**Center for Syncope and Arrhythmias in Children and Adolescents of Federal Medico-Biology Agency of Russia Central Children Clinical Hospital FMBA of Russia, Moscow, Russia**

Komolyatova V.N. - PhD.

E-mail: verakom@list.ru

## ЛИТЕРАТУРА

- Makarov L., Komolyatova V. Syncope in the young elite athletes. *European Heart Journal* 2013;(34) Supplement 1:255–256.
- Ganzeboom K.S., Colman N., Reitsma J.B., Shen W.K., Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003;91:1006–1008.
- Serletis A., Rose S., Sheldon A.G., Sheldon R.S. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J* 2006;27:1965–1970.
- Maron B.J., Roberts W.C., Mc Allister H.A., Rosing D.R., Epstein S.E. Sudden death in young athletes. *Circulation* 1980; Aug 62(2):218–29.
- Corrado D., Thiene G., Nava A., Rossi L., Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med* 1990;89:588–596.
- Mitchell J.H., Haskell W., Snell P., Van Camp S.P. Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1364–1367.
- Moya A., Sutton R., Ammirati F., Blanc J.J., Brignole M., Dahm J.B., Deharo J.C., Gajek J., Gjesdal K., Krahn A., Massin M., Pepi M., Pezawas T., Ruiz Granell R., Sarasin F., Ungar A., van Dijk J.G., Walma E.P., Wieling W. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30:2631–2671.
- Colivicchi F., Ammirati F., Santini M. Epidemiology and prognostic implications of syncope in young competing athletes. *Eur Heart J* 2004;25:1749–1753.
- Savage D.D., Corwin L., McGee D.L., Kannel W.B., Wolf P.A. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study. *Stroke* 1985;16:626–629.
- Lestnitskay M.G., Makarov L.M., Kiseleva I.I., Fedina N.N., Komolyatova V.N., Besportochnyi D.A. Prevalence and characteristics of syncope in a population of school children 7–17 years. *Math of 15th Congress of Russian Society of holter monitoring and noninvasive electrocardiology 22–23 of April 2014, Belgorod. P.19. Russian* (Лесницкая М.Г., Макаров Л.М., Киселева И.И., Федина Н.Н., Комолятова В.Н., Беспорточный Д.А. Распространенность и особенности синкопе в популяции школьников 7–17 лет. Сборник тезисов 15-го конгресса Российского общества холтеровского мониторинга и неинвазивной электрофизиологии (РОХМИНЭ). 23–23 апреля 2014. Белгород. стр. 19)
- Colivicchi F., Ammirati F., Biffi A., Verdile L., Pelliccia A., Santini M. Exercise-related syncope in young competitive athletes without evidence of structural heart disease. *Eur Heart J* 2002;23:1125–1130.
- Firoozi S., Behr E., McKenna W. Elite athletes with recurrent ERS. *Eur Heart J* 2003;24(8):783.
- Brignole M., Puggioni E. Exercise-related syncope: are athletes different from sedentary subjects? *Eur Heart J* 2002;14:1080–1082.
- Alboni P., Brignole M., Menozzi C., Raviele A., Del-Rosso A., Dinelli M., Solano A., Botton N. The diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(7):1921–1928.

Поступила 20.09.14 (Received 20.09.14)

## Висцеральное ожирение как фактор риска раннего сосудистого старения

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.52-56>

М.А. ДРУЖИЛОВ, Т.Ю. КУЗНЕЦОВА

ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск

Контактная информация: Дружилов М.А. E-mail: [drmark1982@mail.ru](mailto:drmark1982@mail.ru)

**Цель исследования:** сравнительный анализ параметров сосудистого ремоделирования в зависимости от наличия висцерального ожирения (ВО), определяемого с помощью эхокардиографической оценки толщины эпикардального жира (ТЭЖ). **Материал и методы:** в исследование были включены 163 пациента (74,8% мужчин, средний возраст  $45,0 \pm 5,4$  года) без клинических симптомов, с нормальным артериальным давлением (АД), низким или умеренным риском по шкале SCORE. Проводили эхокардиографию, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, бифункциональное суточное мониторирование АД с оценкой показателей ригидности артерий. ВО верифицировали при ТЭЖ  $\geq 75$ -го перцентиля в подгруппах пациентов 31–45 лет с абдоминальным ожирением (АО) (4,8 мм) и без АО (3,5 мм), 46–55 лет с АО (5,8 мм) и без АО (4,4 мм). **Результаты:** у пациентов с ВО чаще выявлялись скорость пульсовой волны (СПВ) в аорте, соответствующая критерию раннего сосудистого старения для данного возрастного диапазона (63,8% против 24,1%;  $p < 0,001$ ), толщина интимы—медии сонной артерии  $> 0,9$  мм (57,4% против 18,1%;  $p < 0,001$ ). Данная закономерность отмечалась при сравнении их с пациентами с АО (63,8% против 37,9%;  $p < 0,01$  и 57,4% против 32,6%;  $p < 0,01$  соответственно). Получено уравнение прогностической оценки величины СПВ в аорте:  $САД \times 0,023 + ДАД \times 0,036 + \text{возраст} \times 0,021 + [\text{«сахар»}] \times 0,134 + ТЭЖ \times 0,139$ ; где САД/ДАД — систолическое/диастолическое АД, [«сахар»] — концентрация глюкозы крови натощак; ТЭЖ — толщина эпикардального жира. **Заключение:** у пациентов с ВО частота выявления раннего сосудистого старения выше, в том числе по сравнению с лицами с АО, что подчеркивает преимущество прямого определения висцеральной жировой ткани. Для прогностической оценки СПВ в аорте наибольшее значение имеют возраст, уровни АД, глюкозы в крови натощак и ТЭЖ. Наличие прямых критериев ВО должно стать основанием для скрининга сосудистых поражений.

**Ключевые слова:** висцеральное ожирение, жесткость артериальной стенки, скорость пульсовой волны.

## Visceral Obesity as Risk Factor of Early Vascular Aging

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.52-56>

М.А. DRUZHILOV, T.YU. KUZNETSOVA

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Contact information: Druzhilov M.A. E-mail: [drmark1982@mail.ru](mailto:drmark1982@mail.ru)

**Aim:** to analyze dependence of parameters of vascular remodeling on the presence of visceral obesity (VO) assessed by echocardiographic measurement of epicardial fat thickness (EFT). **Material and methods.** We examined 163 asymptomatic normotensive patients (74.8% men, mean age  $45.0 \pm 5.4$  years) with low or moderate risk on the SCORE). Examination included echocardiography, triplex ultrasound of brachiocephalic arteries, bifunctional 24-hour blood pressure (BP) monitoring with assessment of arterial stiffness. VO was diagnosed at EFT  $\geq 75$  percentile which was 4.8 and 3.5, 5.8 and 4.4 mm among patients aged 31–45 and 46–55 years with and without abdominal obesity (AO), respectively. **Results.** Patients with VO more often had pulse wave velocity (PWV) in the aorta which corresponded to criteria of early vascular aging for this age range (63.8% vs 24.1%,  $p < 0.001$ ), and carotid artery intima-media thickness (CA-IMT)  $> 0.9$  mm (57.4% vs 18.1%,  $p < 0.001$ ). Same pattern was observed when patients with VO were compared with those with AO: 63.8% vs 37.9%,  $p < 0.01$  and 57.4% vs 32.6%,  $p < 0.01$ , respectively. The following equation was created for estimation of aortic PWV:  $\text{systolic BP} \times 0.023 + \text{diastolic BP} \times 0.036 + \text{age} \times 0.021 + \text{fasting blood glucose} \times 0.134 + \text{EFT} \times 0.139$ . **Conclusions.** Patients with VO were characterized by more frequent presence of signs of early vascular aging, also evident at comparison with AO. This finding emphasizes benefits of direct determination of visceral fat. Knowledge of age, BP and fasting blood glucose levels, and EFT is sufficient for estimation of PWV in the aorta. Detection of VO should be a basis for screening of vascular lesions.

**Key words:** visceral obesity; arterial stiffness; pulse wave velocity.

С учетом сохраняющейся высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, несмотря на широкое внедрение профилактических мероприятий, существует необходимость разработки патофизиологических моделей высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), основанных на новых концепциях [1]. Одной из таких концепций в последнее десятилетие становится раннее сосудистое старение, ядром которого служат жесткость артериальной стенки (ЖАС), соотношенная с хронологическим возрастом пациента, гипертрофия сосудистой стенки и дисфункция эндотелия (ДЭ) [2]. Эти параметры, которые можно рассматривать как «тканевые» биомаркеры состояния артериальной

стенки, являются более информативными, чем «циркулирующие» биомаркеры крови, и способны обеспечить более точное прогнозирование риска развития ССЗ в сочетании с классическими «рискометрами» [3].

Возрастные изменения архитектоники крупных эластических артерий, выражающиеся в фиброзно-склеротическом утолщении интимы и меди, увеличении количества внеклеточного матрикса, гладких мышечных клеток, разнонаправленных изменениях в количестве коллагена и эластина в сторону преобладания первого, в результате чего градиент ЖАС инвертируется от периферии к центру [4], известны при нормальном процессе старения [5]. Результаты самого крупного исследования позволили установить нормальные и референсные значения показателя каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (СПВ) для каждого возрастного диапазона лиц без факторов риска (ФР) развития ССЗ и без симптомов ССЗ [6].

© М.А. Дружилов, Т.Ю. Кузнецова, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 2: 52–56

В то же время при воздействии различных ФР развития ССЗ процессы сосудистого ремоделирования начинают развиваться в более раннем возрасте. Раннее сосудистое старение может быть верифицировано в случае превышения более чем на 2 стандартных отклонения каротидно-фemorальной СПВ, определенной в качестве нормальной для соответствующей возрастной группы, или при выявлении каротидно-фemorальной СПВ, превышающей значение 90-го перцентиля для данного возрастного диапазона [2, 6].

В Консенсусе европейских экспертов по вопросам использования параметров ЖАС в процессе диагностики и лечения (2012) отмечено, что измерение каротидно-фemorальной СПВ имеет существенные преимущества перед оценкой классических ФР, так как напрямую отражает существующее поражение сосудистой стенки [7]. Результаты мета-анализа 16 популяционных исследований, включивших 17 635 пациентов, показали, что каротидно-фemorальная СПВ является независимым ФР смерти от всех заболеваний и от ССЗ, а использование этого показателя позволяет улучшить прогнозирование в первую очередь при исходно «невысоком» риске развития ССЗ [8]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по артериальной гипертензии — АГ (2013) пороговая величина каротидно-фemorальной СПВ 10 м/с выбрана в качестве критерия субклинического сосудистого поражения [9].

Другие показатели также могут быть использованы в качестве суррогатного маркера ЖАС, но их прогностические уровни пока не определены. Среди них систолическое артериальное давление (САД) в аорте, которое позволяет точнее оценить истинное артериальное давление (АД), воздействующее на органы-мишени, и индекс аугментации, несущий информацию об отраженных волнах, которые приводят к увеличению центрального АД [10].

В свою очередь, висцеральное ожирение (ВО) является фактором прогрессирования фиброза сосудистой стенки, ускоряя связанное с возрастом увеличение ЖАС [11], а адипокины дисфункциональной висцеральной жировой ткани рассматриваются в качестве одного из основных патогенетических факторов ремоделирования сердечно-сосудистой системы [12].

Ранее нами были определены пороговые величины толщины эпикардального жира (ТЭЖ), предложенные в качестве прямого критерия ВО у пациентов без симптомов ССЗ в возрасте от 31 года до 55 лет [13].

Целью настоящего исследования являлся сравнительный анализ параметров ремоделирования сосудистого русла в зависимости от наличия ВО, определяемой с помощью эхокардиографической оценки ТЭЖ.

## Материал и методы

В исследование были включены 163 пациента в возрасте от 31 года до 55 лет с нормальным АД (74,8% мужчин, средний возраст  $45,0 \pm 5,4$  года).

Для исключения влияния АГ на процессы ремоделирования сосудов, а также возраста, по достижении которого пороговая величина каротидно-фemorальной СПВ 10 м/с перестает быть критерием раннего сосудистого старения [6], в данное исследование были включены пациенты не старше 55 лет с нормальным АД, без симптомов ССЗ.

Пациентов считали не страдающими АГ, если среднесуточное САД составляло менее 130 мм рт.ст. и среднесуточное

диастолическое АД (ДАД) — менее 80 мм рт.ст., по данным суточного мониторинга АД (СМАД) [9], и при этом они не получали гипотензивной терапии.

Протокол лабораторного обследования включал оценку липидного состава крови и глюкозы, уровня мочевины и фибриногена в крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При оценке показателей липидного и углеводного обмена руководствовались диагностическими критериями для лиц без ССЗ [9]. Все пациенты характеризовались низким или умеренным риском по шкале SCORE.

Всем обследуемым выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ), триплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ТС БЦА), бифункциональное СМАД с оценкой показателей ригидности артерий.

ЭхоКГ выполняли на аппарате Logiq 5 датчиком 3,5 МГц в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных позициях. Эпикардальный жир, который определялся как эконегативное пространство между стенкой миокарда и висцеральным листком перикарда, визуализировали за свободной стенкой правого желудочка в В-режиме с использованием парастеральной позиции по длинной оси левого желудочка в конце систолы по линии, максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу, которое использовали как анатомический ориентир [14]. ВО верифицировали при ТЭЖ  $\geq 75$ -го перцентиля в подгруппах пациентов 31—45 лет с абдоминальным ожирением — АО (4,8 мм) и без АО (3,5 мм), 46—55 лет с АО (5,8 мм) и без АО (4,4 мм) [13].

ТС БЦА проводили на аппарате Logiq 5 линейным датчиком 10 МГц с применением импульсно-волнового режима и режима цветового доплеровского картирования. Измеряли толщину интимы—медии (ТИМ) билатерально в дистальной трети общей сонной артерии (СА), в области бифуркации общей СА и в проксимальной трети внутренней СА. За максимальную величину ТИМ СА принимали наибольшее значение среди указанных локализаций, пороговым значением считали 0,9 мм. Критериями наличия атеросклеротической бляшки в СА являлись локальное утолщение участка артерии более чем на 0,5 мм или на 50% по сравнению с окружающими участками или утолщение участка артерии  $\geq 1,5$  мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [9].

СМАД проводили с помощью монитора VPlab МнСДП-3 (ООО «Петр Телегин», Россия). Анализ ригидности артерий выполняли с использованием технологии Vasotens [15], оценивали среднесуточную СПВ в аорте (м/с), индекс аугментации, среднесуточное САД в аорте. При этом определяемая данным методом величина СПВ в аорте  $\geq 7,9$  м/с соответствовала каротидно-фemorальной СПВ  $> 10$  м/с [15] и в данном исследовании рассматривалась как критерий раннего сосудистого старения для выбранного возрастного диапазона пациентов.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакетов программ Statistica 7.0, SPSS 17.0. Описательная статистика выполнена с использованием средних арифметических значений и стандартных отклонений, для качественных данных определялись частоты (%). Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью двустороннего *t*-критерия Стьюдента,  $\chi^2$ -критерия Пирсона. Для оценки зависимости изучаемого показателя от нескольких факторов использовали многофакторный линейный регрессионный анализ. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Пороговая величина ТЭЖ как прямой критерий ВО была выявлена у 47 (28,8%) пациентов. В табл. 1 отражены клинико-демографические характеристики и ФР развития ССЗ в группах пациентов с наличием/в отсутствие прямого критерия ВО.

**Таблица 1. Характеристики исследуемых групп пациентов**

Показатель	Группа с ВО (n=47)	Группа без ВО (n=116)
Возраст, годы	46,2±5,1	44,5±5,4
Мужчины, %	70,2	76,7
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	118,7±6,4	117,5±6,1
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	74,0±4,0	72,5±4,1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,9±4,7	29,7±3,5
ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> , %	55,3	47,4
Курение, %	38,3	38,8
Семейный анамнез ранних ССЗ, %	19,1	12,1
Дислипидемия, %	93,6	81,0
Нарушения углеводного обмена, %	23,4	16,4

*Примечание.* Для всех сравнений между группами  $p>0,05$ . Здесь и в табл. 2, 3: ВО — висцеральное ожирение; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Как представлено в табл. 1, группы были полностью сопоставимы по полу и возрастному составу, уровням среднесуточного САД и ДАД, индексу массы тела (ИМТ) и проценту лиц с ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>, а также наличию ФР развития ССЗ: курения, семейного анамнеза ранних ССЗ, дислипидемии, нарушений углеводного обмена.

Нами были проанализированы параметры ремоделирования сосудов в данных группах пациентов (табл. 2).

**Таблица 2. Параметры ремоделирования сосудов в зависимости от наличия/отсутствия ВО**

Параметр	Группа с ВО (n=47)	Группа без ВО (n=116)
ТИМ СА максимальная, мм	0,97±0,25	0,79±0,20**
ТИМ СА>0,9 мм, %	57,4	18,1**
ТИМ СА>ПВН, %	61,7	28,4**
СПВ в аорте, м/с	7,9±0,7	7,5±0,5**
СПВ в аорте ≥7,9 м/с, %	63,8	24,1**
Aix, %	-28,0±19,8	-40,3±16,5**
Среднесуточное САД в аорте, мм рт.ст.	109,7±5,6	107,2±5,0*

*Примечание.* Различия между группами статистически значимы (\* —  $p<0,01$ ; \*\* —  $p<0,001$ ). ПВН — половозрастная норма; здесь и в табл. 3: СПВ — скорость пульсовой волны; ТИМ СА — толщина интимы—медии сонной артерии; Aix — индекс аугментации.

Как показано в табл. 2, в группе пациентов с ВО были выявлены достоверно более высокие значения максимальной ТИМ СА ( $p<0,001$ ), СПВ в аорте ( $p<0,001$ ), индекса аугментации ( $p<0,001$ ), среднесуточного САД в аорте ( $p<0,01$ ), чаще выявлялась СПВ в аорте, соответствующая критерию раннего сосудистого старения для данного возрастного диапазона ( $p<0,001$ ), ТИМ СА, превышающая половозрастную норму ( $p<0,001$ ), ТИМ СА>0,9 мм ( $p<0,001$ ).

Нами также был проведен сравнительный анализ параметров ремоделирования сосудов в группах лиц с ВО и АО, диагностированным по величине окружности талии (ОТ)>94 см у мужчин и >88 см у женщин [16] и выявленным у 132 (81%) пациентов. Результаты представлены в табл. 3.

**Таблица 3. Параметры ремоделирования сосудов в группах лиц с ВО и АО**

Параметр	Группа с ВО (n=47)	Группа с АО (n=132)
ТИМ СА максимальная, мм	0,97±0,25*	0,86±0,23*
ТИМ СА>0,9 мм, %	57,4**	32,6**
ТИМ СА>ПВН, %	61,7*	42,4*
СПВ в аорте, м/с	7,9±0,7*	7,6±0,6*
СПВ в аорте ≥7,9 м/с, %	63,8**	37,9**
Aix, %	-28,0±19,8*	-36,3±18,6*
Среднесуточное САД в аорте, мм рт.ст.	109,7±5,6*	108,4±5,1*

*Примечание.* Различия между группами статистически значимы (\* —  $p<0,05$ ; \*\* —  $p<0,01$ ). АО — абдоминальное ожирение.

Группу лиц с ВО по сравнению с пациентами с АО отличали более высокие значения максимальной ТИМ СА ( $p<0,05$ ), СПВ в аорте ( $p<0,05$ ), индекса аугментации ( $p<0,05$ ), среднесуточного САД в аорте ( $p<0,05$ ). Кроме того, среди лиц с ВО чаще выявлялась СПВ в аорте, соответствующая критерию раннего сосудистого старения для данного возрастного диапазона ( $p<0,01$ ), ТИМ СА, превышающая половозрастную норму ( $p<0,05$ ), ТИМ СА>0,9 мм ( $p<0,01$ ).

У лиц с ВО при наличии критерия раннего сосудистого старения в 66,7% случаев был выявлен субклинический атеросклероз СА, у лиц с АО — в 36% случаев ( $p<0,01$ ).

Для количественного определения зависимости СПВ в аорте от нескольких предикторов был выполнен многофакторный линейный регрессионный анализ с пошаговым выведением уравнения прогностической оценки СПВ в аорте. В качестве возможных предикторов были выбраны возраст пациентов, ИМТ, ОТ и ТЭЖ, значения метаболических ФР (уровни глюкозы, липидов, мочевой кислоты, фибриногена крови), СКФ, уровни среднесуточного САД и ДАД. Значения итоговых коэффициентов пошаговой многофакторной линейной регрессии представлены в табл. 4. Полученное регрессионное уравнение прогностической оценки величины СПВ в аорте выглядит следующим образом:

$$\text{СПВ в аорте} = \text{САД} \times 0,023 + \text{ДАД} \times 0,036 + \text{возраст} \times 0,021 + [\text{«сахар»}] \times 0,134 + \text{ТЭЖ} \times 0,139,$$

где САД/ДАД — систолическое/диастолическое АД (мм рт.ст.), [«сахар»] — концентрация глюкозы крови натощак (ммоль/л), ТЭЖ — толщина эпикардиального жира (мм).

Уровень значимости каждого предиктора, включенного в прогностическую модель оценки величины СПВ в аорте, составил менее 0,01. Для данной регрессионной модели коэффициент детерминации составил 0,9, что свидетельствует о ее соответствии фактическим данным. Для практического применения предлагаемой математической модели создан вероятностный калькулятор расчета СПВ в аорте на базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2007, использующий указанное выше

уравнение, в которое вносятся числовые характеристики предикторов, а прогнозируемая величина СПВ в аорте отображается в числовом выражении автоматически.

**Таблица 4. Значения коэффициентов регрессионного уравнения прогностической оценки величины СПВ в аорте**

Предиктор	Нестандартизированный коэффициент В	Стандартизированный коэффициент β	t	p
САД	0,023	0,357	3,209	<0,01
ДАД	0,036	0,347	3,062	<0,01
Возраст	0,021	0,125	2,664	<0,01
Глюкоза крови натощак	0,134	0,089	2,898	<0,01
ТЭЖ	0,139	0,084	3,233	<0,01

*Примечание.* ТЭЖ — толщина эпикардиального жира.

## Обсуждение

ЖАС рассматривается как центральный критерий сосудистого старения, как один из недостающих факторов в глобальной стратификации риска развития ССЗ [1]. Возраст наряду с уровнем АД является одним из основных предикторов ЖАС [6]. При этом вклад других ФР в величину параметров жесткости сосудов недостаточно изучен.

Поскольку ЖАС является кумулятивной мерой повреждающего воздействия ФР и старения на артериальную стенку, концепция раннего сосудистого старения представляет собой рабочую модель для лучшего понимания процессов, приводящих к увеличению риска развития ССЗ, объединяя долгосрочные последствия всех выявленных и неидентифицированных факторов [17].

Дисфункциональная висцеральная жировая ткань при ВО, в том числе в составе эктопических жировых депо, характеризующаяся увеличением секреции проатерогенных, провоспалительных и протромботических адипокинов, является одним из факторов, приводящих к раннему ремоделированию сосудов. В данном исследовании мы показали, что без статистически значимых различий по половозрастному составу, уровням АД и частоте ФР развития ССЗ пациенты с эпикардиальным ожирением отличались более высокой частотой выявления основного критерия раннего сосудистого старения — повышенной СПВ в аорте (63,8% против 24,1%;  $p < 0,001$ ), а также более высокими индексом аугментации, среднесуточным САД в аорте, ТИМ СА, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований, показавших наличие ассоциации эпикардиальной жировой ткани с параметрами ЖАС [18, 19].

Сравнительный анализ параметров ремоделирования сосудов в группах лиц с прямым критерием ВО (ТЭЖ) и косвенным критерием ВО (АО, ОТ) показал, что оценка эктопических жировых депо, в частности эпикардиального, как метод прямого определения висцеральной жировой ткани

является более точным по сравнению с показателем ОТ — предиктором нарушенной морфологии сердечно-сосудистой системы и высокого риска развития ССЗ. Это может объясняться большей ассоциацией показателя ОТ с количеством метаболически нейтральной подкожно-жировой клетчатки и свидетельствовать о его более низкой чувствительности при выделении лиц высокого риска развития ССЗ [13]. В связи с тем что ЭхоКГ является широко доступной методикой и имеет меньшую стоимость по сравнению с другими методами определения висцеральной жировой ткани, хорошую воспроизводимость результатов, а также обеспечивает клинициста информацией об анатомических и функциональных параметрах сердца, она является привлекательным инструментом оценки истинной выраженности ВО, в первую очередь у пациентов с АО, а вместе с тем прогнозирования наличия субклинических сосудистых поражений и высокого риска развития ССЗ.

В ходе многофакторного линейного регрессионного анализа нами было показано, что для прогностической оценки СПВ в аорте, кроме возраста и АД, имеют значение уровень глюкозы крови натощак и ТЭЖ как прямой критерий выраженности ВО.

Таким образом, наличие прямых критериев ВО, в частности пороговой величины ТЭЖ, должно стать основанием для скрининга сосудистых поражений, являющихся критериями высокого риска развития ССЗ. В свою очередь, при наличии показаний к СМАД проведение бифункционального СМАД с оценкой показателей жесткости сосудов у пациентов с ВО является более предпочтительным методом, позволяющим получить дополнительную информацию, необходимую для последующей стратификации риска развития ССЗ.

## Заключение

У пациентов с висцеральным ожирением, диагностированным с помощью эхокардиографической оценки толщины эпикардиального жира, частота выявления параметров раннего сосудистого старения оказалась выше, в том числе по сравнению с лицами с абдоминальным ожирением, что подчеркивает преимущество прямого определения висцеральной жировой ткани. Для прогностической оценки величины скорости пульсовой волны в аорте наибольшее значение имеют возраст, уровни артериального давления, глюкозы в крови натощак и оценка толщины эпикардиального жира как индикатора выраженности висцерального ожирения. Наличие прямых критериев висцерального ожирения, в частности пороговой величины толщины эпикардиального жира, должно стать основанием для скрининга сосудистых поражений.

*Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет».*

**ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск**

Кафедра факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института

Дружилов М.А. – к.м.н., ассистент кафедры.

Кузнецова Т.Ю. – д.м.н., доцент, зав. кафедрой.

E-mail: dmark1982@mail.ru

**Information about the author:****Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia***Chair of faculty therapy, tuberculosis, infectious diseases and epidemiology of Medical institute*

Druzhilov M.A. - PhD.

E-mail: drmark1982@mail.ru

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Nilsson P., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular Aging: A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension* 2009;54:3–10.
2. Nilsson P. Preventing early vascular aging. *Medicographia* 2012;34:11–16.
3. Zethelius B., Berglund L., Sundström J., Ingelsson E., Basu S., Larsson A., Venge P., Ärnlö v J. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107–2116.
4. Greenwald S. Aging of the conduit arteries. *J Pathol* 2007;211(2):157–172.
5. Mitchell G., Parise H., Benjamin E., Larson M., Keyes M., Vita J., Vasani R., Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004;43(6):1239–1245.
6. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. *Eur Heart J* 2010;31:2338–2350.
7. Van Bortel L., Laurent S., Boutouyrie P., Chowienczyk P., Cruickshank J., De Backer T., Filipovsky J., Huybrechts S., Mattace-Raso F., Protogerou A., Schillaci G., Segers P., Vermeersch S., Weber T. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Hypertension* 2012;30(3):445–448.
8. Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C., May M., Anderson S., Benjamin E., Boutouyrie P., Cameron J., Chen C., Cruickshank J., Hwang S., Lakatta E., Laurent S., Maldonado J., Mitchell G., Najjar S., Newman A., Ohishi M., Pannier B., Pereira T., Vasani R., Shokawa T., Sutton-Tyrell K., Verbeke F., Wang K., Webb D., Willum Hansen T., Zoungas S., McEniery C., Cockcroft J., Wilkinson I. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(7):636–646.
9. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S., Laurent S., Manolis A., Nilsson P., Ruilope L., Schmieder R., Sirnes P., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31(7):1281–1357.
10. Agabiti-Rosei E., Mancia G., O'Rourke M., Roman M., Safar M., Smulyan H., Wang J., Wilkinson I., Williams B., Vlachopoulos C. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 2007;50(1):154–160.
11. Scuteri A., Tesaro M., Rizza S., Iantorno M., Federici M., Lauro D., Campia U., Turriziani M., Fusco A., Cocciolillo G., Lauro R. Endothelial function and arterial stiffness in normotensive normoglycemic first-degree relatives of diabetic patients are independent of the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18(5):349–356.
12. Fox C., Massaro J., Hoffmann U., Pou K., Maurovich-Horvat P., Liu C., Vasani R., Murabito J., Meigs J., Cupples L., D'Agostino R., O'Donnell C. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116(1):39–48.
13. Druzhilov M.A., Beteleva Yu.E., Kuznetsova T.Yu. Epicardial adipose tissue thickness — an alternative to waist circumference as a stand-alone or secondary main criterion in metabolic syndrome diagnostics? *Russ J Cardiol* 2014;3(107):76–81. Russian (Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Кузнецова Т.Ю. Толщина эпикардального жира — альтернатива окружности талии как самостоятельный или второй основной критерий для диагностики метаболического синдрома? Российский кардиологический журнал 2014;3(107):76–81).
14. Iacobellis G., Assael F., Ribaudo M., Zappaterreno A., Alessi G., DiMario U., Leonetti F. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003;11(2):304–310.
15. Posokhov I. Pulse wave velocity 24-hour monitoring with one-site measurements by oscillometry. *Med Devices* 2013;6:11–15.
16. The consensus of experts on a multidisciplinary approach to the management, diagnosis and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013;12(6):41–81. Russian (Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013;12(6):41–81).
17. Nilsson P. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging. *Aging and Disease* 2014;5(2): 109–113.
18. Natale F., Tedesco M., Mocerino R., de Simone V., Di Marco G., Aronne L., Credendino M., Siniscalchi C., Calabrò P., Cotrufo M., Calabrò R. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(4):549–555.
19. Soliman E., Ding J., Hsu F., Carr J., Polak J., Goff D. Association between carotid intima-media thickness and pericardial fat in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19(1):58–65.

Поступила 28.06.14 (Received 28.06.14)

## Новые доказательства эффективности и безопасности применения ривароксабана в реальной клинической практике

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.57-62>

Н.М. САВИНА

ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва

Контактная информация: Савина Н.М. E-mail: [namisa@mail.ru](mailto:namisa@mail.ru)

В статье рассматриваются современные подходы к усовершенствованию профилактики тромбоэмболических осложнений у больных неклапанной фибрилляцией предсердий с помощью нового перорального антикоагулянта ривароксабана. Обсуждаются результаты исследований по оценке эффективности и безопасности ривароксабана в клинической практике: недавно завершено исследование XANTUS и продолжающегося в США постмаркетингового исследования по оценке безопасности ривароксабана. Результаты двух исследований, которые в совокупности включают более 45 000 пациентов из Европы, России, Канады и США, были представлены на Европейском конгрессе кардиологов 2015 г. (Лондон).

Ключевые слова: ривароксабан, фибрилляция предсердий, безопасность, тромбоэмболические осложнения, кровотечения.

## New Evidence of Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Routine Clinical Practice

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.57-62>

N.M. SAVINA

Central State Medical Academy, President Management Department RF, Moscow, Russia

Contact information: Savina N.M. E-mail: [namisa@mail.ru](mailto:namisa@mail.ru)

The article contains results of two studies assessing efficacy and safety of rivaroxaban in routine clinical practice which were presented at European Congress of Cardiology 2015. These studies (recently completed XANTUS and ongoing post-marketing safety surveillance study in the United States) in total included more than 45 000 patients from Europe, Russia, Canada and the United States.

Key words: rivaroxaban; atrial fibrillation; safety; thromboembolic complications; bleedings.

Внедрение в клиническую практику, оценка эффективности и безопасности применения новых пероральных антикоагулянтов (НПАК) относятся к числу важнейших задач современной кардиологии. До недавнего времени в большинстве случаев пероральная антикоагулянтная терапия (АКТ) проводилась с помощью антагониста витамина К варфарина. Однако в клинической практике АКТ варфарином имеет ряд ограничений в связи с особенностями фармакодинамики, фармакокинетики, фармакогенетики препарата и необходимостью регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО). Эффективная и безопасная терапия варфарином возможна только при индивидуальном подборе дозы и постоянном контроле МНО, так как за пределами целевого диапазона (МНО от 2,0 до 3,0) снижается антитромботический эффект варфарина или увеличивается риск развития геморрагических осложнений.

Ограничения и трудности применения варфарина для длительной АКТ явились предпосылками к созданию НПАК, которые бы имели предсказуемые фармакологические характеристики, низкое пищевое и лекарственное взаимодействие, применялись в фиксированных дозировках, не требовали регулярного лабораторного контроля показателей свертывания крови и обладали благоприятным соотношением риска и ожидаемой пользы [1, 2]. Отличие НПАК заключается в механизме их действия: новые препараты селективно блокируют активные формы отдельных факторов коагуляционного каскада [1–4].

Среди препаратов этой группы выделяют прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и ингибиторы Ха фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан), фармакологические характеристики которых играют значительную роль в обеспечении эффективности и безопасности применения НПАК. К настоящему времени во многих клинических исследованиях получены доказательства эффективной АКТ при использовании препаратов нового поколения [1–3, 5–7].

Одним из НПАК является ривароксабан — первый селективный прямой ингибитор Ха фактора свертывания крови. Этот фактор играет ключевую роль в коагуляционном каскаде, образуя протромбиназный комплекс с Va фактором, ионами кальция и тромбоцитарными фосфолипидами, который преобразует протромбин в тромбин. Особенностью действия ривароксабана является то, что препарат регулирует образование тромбина за счет блокирования активности Ха фактора, не оказывая на тромбин прямого действия. Такой механизм действия обеспечивает более эффективное предотвращение фибринообразования, чем инактивация тромбина, поскольку одна молекула Ха фактора приводит к образованию около 1000 молекул тромбина [2, 5–9].

Препарат обладает высокой биодоступностью при приеме (натощак 66%, с пищей 80–100%). Максимальная концентрация препарата в плазме крови и пик антикоагулянтного действия достигаются в течение 2–4 ч после приема внутрь. Период полувыведения составляет 5–13 ч. Примерно  $\frac{2}{3}$  препарата подвергается метаболизму и в дальнейшем выводится равными частями с мочой и калом. Оставшаяся часть выводится через почки в неизменном виде [5, 8]. Возраст, пол, масса тела не оказывают существенного влияния на фармакокинетику ривароксабана.

Внедренные в практику НПАК характеризуются благоприятным соотношением риска и пользы, но, как у всех лекарственных средств, у них есть риск развития побочных эффектов, среди которых самым опасным является внутреннее кровотечение. Результаты исследований II фазы по определению оптимальной дозировки ривароксабана свидетельствуют о том, что препарат имеет широкое терапевтическое окно с большим интервалом доз между возникновением антикоагулянтного эффекта и развитием кровотечения. На фоне терапии ривароксабаном не требуется мониторинга показателей свертывания крови и числа тромбоцитов [4, 8].

Соблюдение режима дозирования и частоты приема назначенного препарата играет важную роль в безопасности терапии антикоагулянтами [10–13]. Ингибирование активности Ха фактора при применении ривароксабана в дозе 20 мг продолжается в течение 24 ч, что обеспечивает

© Н.М. Савина, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologia 2016; 2: 57–62

необходимую для профилактики тромбозов и эмболий антикоагуляцию при приеме 1 раз в сутки. У пациентов с нарушением функции почек и расчетным клиренсом креатинина (КК) 30–49 мл/мин рекомендована доза 15 мг/сут, которая была изучена у больных хронической болезнью почек в проспективном исследовании ROCKET AF [5, 8, 14–16]. Регулярное применение препарата в фиксированной дозировке позволяет добиться стабильной гипокоагуляции, не требующей постоянной коррекции и регулярного лабораторного контроля [5, 11]. Однократное применение обеспечивает лучшую приверженность пациентов лечению [8, 12, 13]. F. Laliberte и соавт. был выполнен анализ 29 клинических исследований, в которых оценивалось влияние кратности приема препаратов в течение суток на приверженность пациентов к лечению [10]. Согласно полученным результатам, при назначении препарата 1 раз в сутки пациенты чаще выполняют рекомендации врача. К числу других важных характеристик ривароксабана относят низкий риск взаимодействия с пищевыми продуктами и другими лекарственными средствами.

Ривароксабан имеет наибольшее среди всех НПАК число зарегистрированных в Российской Федерации и странах Европейского союза показаний. Применение ривароксабана одобрено в мире по 7 показаниям: профилактика венозной тромбоземболии у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим хирургическим вмешательствам на нижних конечностях; профилактика инсульта и системной тромбоземболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного происхождения; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ); профилактика рецидивов ТГВ; лечение тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА); профилактика рецидивов ТЭЛА; профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда (ИМ) после острого коронарного синдрома, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиагопиридинами (клопидогрелом или тиклопидином). В России зарегистрированы все 7 перечисленных показаний для препарата ксарелто.

В 2012 г. было зарегистрировано показание к назначению ривароксабана — профилактика инсульта и системной тромбоземболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения. ФП является одним из наиболее распространенных в общей популяции нарушений ритма сердца, которое ассоциируется с повышением риска развития тромбоземболических осложнений (ТЭО), сердечной недостаточности (СН), ухудшением качества жизни и риска смерти. Частота развития ФП в общей популяции составляет 1–2%. В связи со старением популяции ожидается увеличение числа пациентов, страдающих ФП, с 2,3 млн в 2000 г. до 5,6 млн к 2050 г. [14, 15].

Согласно результатам крупных эпидемиологических исследований, ФП в 5 раз увеличивает риск развития инсульта и в 2 раза — сердечно-сосудистой смерти [14–16]. Несмотря на достижения современной медицины число инсультов постоянно растет и прогноз по-прежнему остается неблагоприятным. С 1990 по 2010 г. количество смертей от инсульта увеличилось на 26%, а инвалидизация вследствие перенесенного инсульта — на 19% [14, 15].

Неклапанная ФП является наиболее частой причиной кардиогенной эмболии мозга. У больных неклапанной ФП риск развития церебральных осложнений в 5–6 раз выше, чем у пациентов с синусовым ритмом. К неклапанной форме относят ФП при отсутствии ревматического митрального стеноза, механических или биопротезированных клапанов сердца, реконструктивных вмешательств на митральном клапане. Причиной ТЭО в большинстве случаев служит тромбоз ушка левого предсердия [16–21].

Ведение больных ФП остается сложной терапевтической задачей, требующей соответствия доказательно обоснованным принципам лечения и индивидуального подхода к определению лечебной тактики, основанного на использовании шкал оценки риска развития ТЭО — CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [16, 18, 22]. Решение вопроса о проведении АКТ и выбор препарата относят к числу первоочередных задач при выработке тактики ведения больного ФП. Лидирующие позиции в профилактике ТЭО при

неклапанной ФП занимают НПАК [19]. По данным мета-анализа R.G. Hart и соавт. (2007), АКТ способствует снижению риска развития инсульта и смерти на 64 и 25% соответственно [23].

С внедрением НПАК изменились подходы к профилактике инсульта при неклапанной ФП, а также возросло значение дальнейших исследований для расширения возможностей использования НПАК в клинической практике [24–28]. Основными критериями назначения препарата должны быть высокая эффективность в предупреждении тромбоземболических событий и безопасность проводимой терапии.

В крупных многоцентровых исследованиях НПАК дабигатран (RE-LY) [29], ривароксабан (ROCKET AF) [30] и апиксабан (ARISTOTLE) [31] продемонстрировали ряд преимуществ у больных неклапанной ФП по сравнению с варфарином.

**Доказательства эффективности и безопасности ривароксабана.** *Результаты исследования ROCKET AF.* В международном проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolizm Trial in Atrial Fibrillation) сравнивалась эффективность ривароксабана и варфарина для профилактики ишемического инсульта и тромбоземболии сосудов большого круга кровообращения у пациентов с неклапанной ФП.

В исследование были включены 14 264 пациента старше 18 лет (60,3% мужчин) с персистирующей или пароксизмальной ФП, наличием в анамнезе инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА) или системной эмболии (СЭ), или двух факторов риска и более (возраст >75 лет, систолическое артериальное давление — АД >180 мм рт.ст. или диастолическое АД >100 мм рт.ст., клинические признаки СН и/или фракция выброса левого желудочка <35%, сахарный диабет). Инсульт, ТИА или СЭ до включения в исследование перенесли 54,8% пациентов. В отличие от других исследований с НПАК пациенты в исследовании ROCKET AF имели более высокий риск развития инсульта по шкале CHADS<sub>2</sub> (>2 баллов), при этом 87% включенных пациентов имели оценку риска >3 баллов. Среднее число баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> составило 3,5 [30]. Таким образом, в исследование ROCKET AF было включено большое число пациентов с сочетанной патологией, что приближает популяцию этого исследования к клинической практике.

Критериями исключения являлись патология клапанов, ФП, вызванная потенциально обратимыми причинами, планируемая кардиоверсия, высокий риск кровотечения, тяжелая почечная и печеночная недостаточность.

Средний возраст включенных в исследование пациентов составлял 73 года. Пациенты были рандомизированы в 2 группы, получавшие ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки или варфарин в дозе, необходимой для достижения целевого МНО (2,0–3,0). Пациенты с умеренной почечной недостаточностью (КК 30–49 мл/мин) получали ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз в сутки. Медиана продолжительности исследования составила 590 дней.

Первичная конечная точка оценки эффективности включала инсульт и системные тромбоземболии. Первичная конечная точка оценки безопасности была комбинированной и включала суммарную частоту больших и клинически значимых небольших кровотечений. К большим относились кровотечения с летальным исходом, кровотечения из жизненно важного органа (интракраниальные, интраспинальные, перикардиальные и пр.), а также кровотечения, сопровождавшиеся снижением уровня гемоглобина на >2 г/дл или потребовавшие переливания >2 доз цельной крови или эритроцитарной массы [30].

В исследовании была продемонстрирована эффективность ривароксабана в профилактике инсульта и СЭ при неклапанной ФП. При анализе популяции в соответствии с полученным лечением ривароксабан в дозе 20 мг/сут (15 мг/сут у пациентов с КК 30–49 мл/мин) по эффективности превосходил варфарин и показал снижение относительного риска (ОР) развития инсульта и СЭ на 21% [30, 32]. Частота развития инсульта и СЭ в группах ривароксабана и варфарина составила 1,7 и 2,2 на 100 пациенто-

лет соответственно (ОР 0,79 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,65 до 0,95;  $p=0,01$ ). При анализе общей смертности в группах ривароксабана и варфарина различия не обнаружены (1,9 и 2,2% соответственно; ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,70 до 1,02;  $p=0,07$ ).

Согласно результатам исследования, ривароксабан не отличался от варфарина по показателям безопасности. Суммарная частота побочных эффектов в обеих группах была одинаковой. По совокупности больших и клинически значимых небольших кровотечений различия в группах ривароксабана и варфарина не выявлены — 14,91 и 14,52% соответственно (ОР 1,03 при 95% ДИ от 0,96 до 1,11;  $p=0,442$ ). Частота больших кровотечений у пациентов, принимавших ривароксабан и варфарин, также оказалась сопоставимой — 3,6 и 3,4% на 100 пациенто-лет соответственно ( $p=0,58$ ) [30].

Анализ структуры кровотечений показал преимущество ривароксабана по сравнению с варфарином в отношении кровотечений, влияющих на прогноз. В группе ривароксабана было отмечено меньшее число фатальных кровотечений (0,24 и 0,48% соответственно;  $p=0,003$ ) и кровотечений из жизненно важных органов (0,82 и 1,18% соответственно;  $p=0,007$ ). Внутричерепные кровотечения также существенно реже отмечались в группе пациентов, принимавших ривароксабан, по сравнению с группой варфарина — 0,5 и 0,7% соответственно (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,47 до 0,93;  $p=0,019$ ). В то же время в группе ривароксабана частота кровотечений из желудочно-кишечного тракта была выше, чем в группе варфарина (3,2 и 2,2% соответственно;  $p<0,001$ ) [30].

Впервые в клиническом исследовании III фазы ROCKET AF было показано, что НПАР ривароксабан по сравнению с варфарином имеет более благоприятный профиль безопасности. При одинаковом общем количестве кровотечений в группе ривароксабана было значительно меньше жизнеугрожающих кровотечений, таких как внутричерепные, и кровотечений с летальным исходом.

Следующим важным этапом изучения препарата является подтверждение данных, полученных в рандомизированных клинических исследованиях, в наблюдательных исследованиях клинической практики. Необходимость в проведении подобных исследований обусловлена тем, что наблюдение в специально организованном исследовании может способствовать повышению эффективности и безопасности лечения за счет жестких критериев отбора пациентов, регулярных визитов, обеспечивающих более высокую приверженность к лечению, постоянного мониторинга безопасности.

В настоящее время продолжается масштабная программа изучения эффективности и безопасности ривароксабана в клинической практике. Так, недавно завершившееся исследование XANTUS дополняет и подтверждает данные, полученные в исследовании ROCKET AF.

**Результаты исследования XANTUS.** На Европейском конгрессе кардиологов 2015 г. (Лондон) компания Bayer HealthCare и ее партнер по разработкам компания Janssen Pharmaceuticals Inc. объявили результаты исследования XANTUS. В исследовании было показано, что частота больших кровотечений у пациентов с ФП, принимающих пероральный ингибитор Ха фактора ривароксабан для профилактики инсульта в повседневной клинической практике, была низкой и соответствовала результатам клинического исследования III фазы ROCKET AF.

Исследование XANTUS представляло собой международное проспективное неконтролируемое наблюдательное исследование, целью которого являлась оценка безопасности и эффективности ривароксабана в клинической практике у 6784 пациентов с неклапанной ФП из 311 центров Европы, Канады и Израиля [33, 34].

В исследование включали пациентов с неклапанной ФП в возрасте  $>18$  лет. Решение о лечении и дозировке ривароксабана принималось лечащим врачом после получения подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании. Подбор дозы препарата проводили с учетом функционального состояния почек. Пациентам с

нормальной или незначительно сниженной функцией почек ( $КК>50$  мл/мин) ривароксабан назначали в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Пациенты с умеренной или выраженной почечной недостаточностью ( $КК 15—49$  мл/мин) получали ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз в сутки. Большинство включенных пациентов (78,7%) принимали ривароксабан в дозе 20 мг/сут, что соответствует данным, полученным в исследовании ROCKET AF [30].

До включения в исследование антитромботическая терапия пациентов включала варфарин (40,8%), дабигатран (3,1%), ацетилсалициловую кислоту (18%), двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию (1%), гепарин (32%). Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=6784) [34]**

Показатель	Значение
Возраст, годы	71,5±10,0
Возраст <65 лет	1478 (21,8)
Возраст >75 лет	2524 (37,2)
Мужчины	4016 (59,2)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,3±5,0
Клиренс креатинина <30 мл/мин	95 (1,4)
Клиренс креатинина 30—50 мл/мин	545 (8)
Артериальная гипертензия	5065 (74,7)
Сахарный диабет	1333 (19,6)
Хроническая сердечная недостаточность	1265 (18,6)
Инсульт/ТИА в анамнезе	1291 (19)
ИМ в анамнезе	688 (10,1)
Фибрилляция предсердий:	
впервые выявленная	1253 (18,5)
пароксизмальная	2757 (40,6)
персистирующая	923 (13,6)
постоянная	1835 (27)
Оценка по CHADS <sub>2</sub> , баллы	2,0±1,3
Оценка по CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, баллы	3,4±1,7

**Примечание.** Здесь и в табл. 2, 3 данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M\pm SD$ ) или абсолютных и относительных частот —  $n$  (%). ТИА — транзиторная ишемическая атака; ИМ — инфаркт миокарда; CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — шкалы оценки риска развития тромбоэмболических осложнений [16].

Наблюдение за пациентами продолжалось в течение одного года или 30 дней в случае досрочного прекращения лечения. Период наблюдения составил в среднем 329 дней. После завершения исследования 75,1% пациентов сообщили своему врачу, что они были «очень удовлетворены» или «удовлетворены» лечением [34].

ТО и кровотечения централизованно оценивались независимым комитетом экспертов. К концу периода наблюдения у 96,1% пациентов на фоне лечения не было зарегистрировано случаев инсульта/СЭ, больших кровотечений, смерти от всех причин.

Частота ТЭО, таких как инсульт/СЭ, ТИА, ИМ, составила 0,8, 0,5 и 0,4 на 100 пациенто-лет соответственно. Частота инсульта составила 0,7 событий на 100 пациенто-лет. Геморрагический инсульт был выявлен у 11 (0,2%) пациентов, ишемический — у 32 (0,5%). Тромбоз левого предсердия был выявлен у 6 пациентов (0,1 на 100 пациенто-лет). Важно отметить, что высокоэффективная профилактика инсульта была продемонстрирована в группах пациентов как высокого, так и умеренного (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=1 балл) риска.

Частота больших кровотечений, связанных с применением ривароксабана, была низкой и составила 2,1 на 100 пациенто-лет. При дальнейшем анализе результатов исследования была показана зависимость частоты больших кровотечений от возраста пациентов. Так, у пациентов моложе 65 лет частота

больших кровотечений составляла 0,9 на 100 пациенто-лет, в возрасте от 65 до 75 лет — 1,7 на 100 пациенто-лет, у пациентов старше 75 лет — 3,2 на 100 пациенто-лет.

Кроме того, частота больших кровотечений анализировалась в зависимости от функционального состояния почек. КК был определен у 4452 (65,6%) пациентов, из них у 14,4% выявлено снижение функции почек (КК < 50 мл/мин). Частота больших кровотечений была выше (3,4%) у пациентов с КК < 50 мл/мин [34]. Для лечения большинства кровотечений использовали стандартные клинические алгоритмы [35].

Частота кровотечений с летальным исходом в период наблюдения составила 0,2 на 100 пациенто-лет, кровотечений из жизненно важных органов — 0,7 на 100 пациенто-лет, внутричерепных кровотечений — 0,4 на 100 пациенто-лет. Клинические исходы у пациентов с клапанной ФП представлены в табл. 2.

**Таблица 2. Клинические исходы в исследовании XANTUS (n=6784) [34]**

Показатель	Значение
Общая смертность	118 (1,7)
Тромбоэмболические осложнения	108 (1,6)
Инсульт	43 (0,6)
ТИА	32 (0,5)
Системные эмболии	8 (0,1)
ИМ	27 (0,4)
Большие кровотечения	128 (1,9)
Большие кровотечения фатальные	12 (0,2)
Желудочно-кишечные кровотечения	52 (0,8)
Небольшие кровотечения	878 (12,9)

Частота летальных исходов от всех причин во время лечения составила 1,9 на 100 человеко-лет. Анализ структуры сердечно-сосудистой смертности показал наибольший вклад декомпенсации СН (20,3%) как причины смерти (табл. 3). Кроме того, обращает на себя внимание сопоставимое с СН число случаев смерти в связи со злокачественными новообразованиями (19,5%).

**Таблица 3. Структура смертности в исследовании XANTUS (n=118) [34]**

Показатель	Значение
Сердечно-сосудистая смертность	49 (41,5)
Декомпенсация сердечной недостаточности	24 (20,3)
Внезапная смерть	14 (11,9)
ИМ	6 (5,1)
Негеморрагический инсульт	4 (3,4)
Нарушения ритма сердца	1 (0,8)
Кровотечения	12 (10,2)
Внутричерепные кровотечения	7 (5,9)
Внечерепные кровотечения	5 (4,2)
Злокачественные новообразования	23 (19,5)
Инфекции	10 (8,5)
Другие причины/Невыясненные причины	25 (21,2)

Анализ результатов исследования проводился в зависимости от дозы ривароксабана. Частота развития ТЭО, больших кровотечений и всех случаев смерти ожидаемо была выше при применении дозы ривароксабана 15 мг, назначенной пациентам с нарушенной функцией почек и более высоким риском по сравнению с дозой 20 мг/сут. Частота развития ТЭО (инсульт/СЭ,

ТИА, ИМ) при применении ривароксабана в дозах 15 и 20 мг составила 2,3 и 1,6 на 100 пациенто-лет соответственно, частота больших кровотечений — 3,1 и 1,8 случаев на 100 пациенто-лет соответственно, общая смертность — 3,7 и 1,4 на 100 пациенто-лет соответственно [34].

Сравнивая результаты исследований XANTUS и ROCKET AF, следует отметить, что средняя оценка риска развития ТЭО по шкале CHADS2 в исследовании XANTUS составляла 2,0 балла, инсульт/ТИА в анамнезе имелся у 19% пациентов. В исследовании ROCKET AF у пациентов имелся более высокий риск развития ТЭО, средняя оценка по шкале CHADS2 составила 3,5 балла, инсульт/ТИА до включения в исследование перенесли 55% пациентов [30]. Частота развития инсульта была ниже в исследовании XANTUS (0,7 на 100 пациенто-лет) по сравнению с результатами исследования ROCKET AF (1,7 на 100 пациенто-лет).

Различия выявляются и при анализе частоты больших кровотечений в сравниваемых исследованиях. При применении ривароксабана в исследовании XANTUS частота больших кровотечений была ниже и составила 2,1 на 100 пациенто-лет, в то время как в исследовании ROCKET AF частота больших кровотечений у пациентов, принимавших ривароксабан, составляла 3,6 на 100 пациенто-лет. Частота фатальных, критических и внутричерепных кровотечений в исследованиях XANTUS и ROCKET AF оказалась сопоставимой: фатальных (0,2 и 0,2 на 100 пациенто-лет соответственно), кровотечений из жизненно важных органов (0,7 и 0,8 на 100 пациенто-лет соответственно), внутричерепных (0,4 и 0,5 на 100 пациенто-лет соответственно). Частота больших желудочно-кишечных кровотечений в исследовании XANTUS была меньше (0,9 на 100 пациенто-лет соответственно), чем в исследовании ROCKET AF (2,0 на 100 пациенто-лет соответственно) [30, 34].

Сравнительная оценка результатов исследования ROCKET AF и наблюдательного исследования в условиях клинической практики XANTUS показала, что в различных исследуемых популяциях пациентов оказалась сопоставимой частота фатальных, критических и внутричерепных кровотечений. Особого внимания заслуживает то, что в повседневной клинической практике применение ривароксабана сопровождалось более низкой частотой больших и желудочно-кишечных кровотечений.

Таким образом, недавно завершившееся первое международное проспективное исследование по оценке безопасности и эффективности ривароксабана в клинической практике XANTUS дополняет данные, полученные в исследовании ROCKET AF, подтверждает положительный баланс риск/польза при применении препарата у пациентов с клапанной ФП.

**Постмаркетинговое исследование безопасности ривароксабана.** На Европейском конгрессе кардиологов 2015 г. (Лондон) компания Bayer HealthCare и ее партнер по разработкам компания Janssen Pharmaceuticals Inc. объявили промежуточные результаты постмаркетингового исследования безопасности (ПМИБ) ривароксабана (ксарелто).

ПМИБ представляет собой продолжающееся 5-летнее ретроспективное наблюдательное исследование в США, разработанное с целью анализа случаев больших кровотечений, факторов риска и связанных с кровотечением клинических исходов у пациентов с клапанной ФП, принимающих ривароксабан. Исследователи проанализировали данные, полученные с 1 января 2013 г. по 31 декабря 2014 г. с использованием комплексной системы электронных медицинских записей Министерства обороны США. Случаи больших кровотечений были установлены с использованием валидизированного алгоритма Каннинггема (2011), который в целом соответствовал, но не был идентичен определению больших кровотечений в клинических исследованиях, поскольку опирался на ретроспективные электронные медицинские данные [36].

Продолжающееся в настоящее время исследование включает 39 052 пациентов с клапанной ФП. Анализ результатов первых 2 лет наблюдения в ПМИБ свидетельствует, что при применении ривароксабана для профилактики инсульта в повседневной клинической практике частота больших кровотечений соответствует результатам исследований ROCKET AF и XANTUS. Согласно данным промежуточного анализа, частота больших

кровотечений составила 2,9 на 100 пациенто-лет [36]. Таким образом, результаты ПМИБ дополнительно подтверждают благоприятный профиль безопасности ривароксабана.

Результаты двух исследований, которые в совокупности включают более 45 000 пациентов из Европы, России, Канады и США, подтверждают низкую частоту кровотечений при применении ривароксабана.

Исследования XANTUS и ПМИБ являются частью обширной продолжающейся программы оценки эффективности и безопасности ривароксабана, которая в общей сложности будет включать более 275 000 пациентов как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в исследованиях клинической практики.

#### Сведения об авторе:

**ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва**

Савина Н.М. – д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии.

E-mail: namisa@mail.ru

#### Information about the author:

**Central State Medical Academy, President Management Department RF, Moscow, Russia**

Department of therapy, cardiology and functional diagnostics with a course of nephrology

Savina N.M. – MD, professor.

E-mail: namisa@mail.ru

## Заключение

В современной клинической практике возрастает частота использования новых пероральных антикоагулянтов для профилактики инсульта и системных эмболий у больных неклапанной фибрилляцией предсердий. В крупных рандомизированных клинических исследованиях получены доказательства эффективности и безопасности ривароксабана и показаны преимущества его применения. Новые данные реальной клинической практики подтверждают низкую частоту больших кровотечений при применении препарата ривароксабана (ксарелто, «Bayer») у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

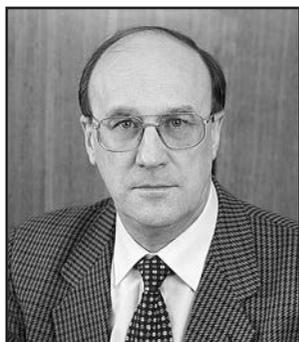
## ЛИТЕРАТУРА

- Weitz J.I., Bates S.M. New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005;3:1843–1853.
- Bounameaux H. The novel anticoagulants: entering a new era. *Swiss Med Wkly* 2009;139(5–6):60–64.
- Gilyarevsky S.R. The ratio of pharmacological and clinical effects of oral anticoagulant as a criterion for selecting the optimal medicine for prolonged prevention of thromboembolism. *Kardiologiya* 2014;12:63–71. Russian (Гиляревский С.Р. Соотношение фармакологических и клинических эффектов перорального антикоагулянта как критерий выбора оптимального препарата для длительной профилактики тромбозомболических осложнений. *Кардиология* 2014;12:63–71).
- Gong I.Y., Kim R.B. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol* 2013;29(7):S24–33.
- Mueck W., Lensing A.W., Agnelli G., Decousus H., Prandoni P., Misselwitz F. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:675–686.
- Ogilvie I.M., Newton N., Welner S.A., Cowell W., Lip G.Y. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010;123(7):638–645.
- Sulimov V.A., Napalkov D. A., Sokolova A.A. Comparative efficiency and safety of new oral anticoagulants. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2013;9(4):433–438. Russian (Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013;9(4):433–438).
- Haas S., Bode C., Norrving B., Turpie A.G. Practical guidance for using rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: balancing benefit and risk. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:101–114.
- Husted S., De Caterina R., Andreotti F., Arnesen H., Bachmann F., Huber K., Jespersen J., Kristensen S.D., Lip G. Y. H., Morais J., Rasmussen L.H., Siegbahn A., Storey R.F., Weitz J.I. ESC Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel. *Thromb Haemost* 2014;111(5):781–782.
- Laliberte F., Nelson W.W., Lefebvre P., Schein J.R., Rondeau-Leclaire J., Duh M.S. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther* 2012;29:675–690.
- Renda G., De Caterina R. The new oral anticoagulants in atrial fibrillation: once daily or twice daily? *Vascul Pharmacol* 2013;59(3–4): 53–62.
- Sychev D.A., Ryabova A.V., Savelyeva M.I. Justification of frequency rate of use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: look of the clinical pharmacologist. *Clinical pharmacology and therapy* 2014;23(1):75–80. Russian (Сычев Д.А., Рябова А.В., Савельева М.И. Обоснование кратности применения новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: взгляд клинического фармаколога. *Клиническая фармакология и терапия* 2014;23(1):75–80).
- Coleman C.I., Roberts M.S., Sobieraj D.M., Lee S., Alam T., Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012;28:669–680.
- Wann L.S., Curtis A.B., January C.T., Ellenbogen K.A., Lowe J.E., Estes N.A., Page R.L., Ezekowitz M.D., Slotwiner D.J., Jackman W.M., Stevenson W.G., Tracy C.M., Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S., Le Heuzey J.Y., Crijns H.J., Lowe J.E., Curtis A.B., Olsson S.B., Ellenbogen K.A., Prystowsky E.N., Halperin J.L., Tamargo J.L., Kay G.N., Jacobs A.K., Anderson J.L., Albert N., Hochman J.S., Buller C.E., Kushner F.G., Creager M.A., Ohman E.M., Ettinger S.M., Stevenson W.G., Guyton R.A., Tarkington L.G., Halperin J.L., Yancy C.W. ACCF/AHA/HRS. ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/

- American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:223–242.
15. Camm A.J., Lip Y.H., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S.H., Hindricks G., Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719–2747.
  16. Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Popov S.V., Revishvili A. Sh., Shubik Y.V. Russian Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2011;4:3–80. Russian (Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревишвили А.Ш., Шубик Ю.В. Рекомендации ВНОК и ВНОА по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011;4:3–80).
  17. Storozhakov G.I., Gendlin G.E., Borisov S.N., Melekhov A.V. The use of oral anticoagulants in atrial fibrillation: the current state of problems and opportunities. *Archive of internal medicine* 2013;2:57–64. Russian (Сторожаков Г.И., Борисов С.Н., Гендлин Г.Е., Мелехов А.В. Применение пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы и новые возможности. Архив внутренней медицины 2013; 2:57–64).
  18. Yavelov I.S., Moiseev S.V. Antithrombotic therapy in contemporary guidelines for the treatment of atrial fibrillation. *Clinical pharmacology and therapy* 2011;20(3):64–70. Russian (Явелов И.С., Моисеев С.В. Антитромботическая терапия в современных рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий. Клиническая фармакология и терапия 2011;20(3):64–70).
  19. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J., Appel L.J., Braun L.T., Chaturvedi S., Creager M.A., Culebras A., Eckeï R.H., Hart R.G., Hinchey J.A., Howard V.J., Jauch E.C., Levine S.R., Meschia J.F., Moore W.S., Nixon J.V., Pearson T.A. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517–584.
  20. Hart R.G., Halperin J.L. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001;32(3):803–808.
  21. Granger C.B., Armaganjian L.V. Newer oral anticoagulants should be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke or thromboembolism. *Circulation* 2012;125:159–164.
  22. Lip G.Y.H., Larsen T.B., Skjoth F., Rasmussen L.H. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(8): 738–746.
  23. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
  24. Schneeweiss S., Gagne J.J., Patrick A.R., Choudhry N.K., Avorn J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5(4):480–486.
  25. Turpie A.G. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007;29:155–165.
  26. Deitelzweig S. Practical considerations in the use of novel oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther* 2014;32(2):74–81.
  27. Bassand J.-P. Review of atrial fibrillation outcome trials of oral anticoagulant and antiplatelet agents. *Europace* 2012;14:312–324.
  28. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Hacke W., Oldgren J., Sinnaeve P., Camm A.J., Kirchhof P. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15(5):625–51.
  29. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., for the RE-LY Committees and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
  30. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M. for the ROCKET AF Committees and Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883–891.
  31. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
  32. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., Becker R.C., Halperin J.L. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32(19):2387–2394.
  33. Camm A.J., Amarenco P., Haas S., Kirchhof P., Kuhls S., van Eickels M., Turpie A.G.G. XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:425–434.
  34. Camm A.J., Amarenco P., Haas S., Hess S., Kirchhof P., Kuhls S., van Eickels M., Turpie A.G.G. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; doi:10.1093/eurheart/ehv466.
  35. Siegel D.M., Crowther M.A. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J* 2013;34:489–500.
  36. Peacock W.F., Patel M.R., Tamayo S. Major bleeding in a post-marketing assessment of 39,052 non-valvular atrial fibrillation patients on rivaroxaban. *Eur Heart J* 2015;36:687.

Поступила 05.10.15 (Received 05.10.15)

## ВИТАЛИЙ АНДРЕЕВИЧ СУЛИМОВ (13.08.1951– 04.02.2016)



После тяжелой и продолжительной болезни ушел из жизни директор Факультетской терапевтической клиники имени В.Н. Виноградова, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, профессор Виталий Андреевич Сулимов.

Вся профессиональная жизнь Виталия Андреевича прошла в стенах Первого медицинского института им. И.М. Сеченова и его Факультетской терапевтической клиники (ФТК). Он родился в Москве в 1951 г., в 1974 г. закончил I-й ММИ, в 1974–1976 гг. продолжил обучение в клинической ординатуре кафедры факультетской терапии №1, руководимой профессором З.А. Бондарь. В те годы полностью определился особый интерес В.А. Сулимова к кардиологии и кардиореаниматологии; своими учителями в этой области он считал профессоров клиники В.И. Маколкина и А.Л. Сыркина.

По окончании ординатуры В.А. Сулимов стал анестезиологом-реаниматологом отделения интенсивной терапии и реанимации ФТК и уже тогда выделялся среди коллег врачевским талантом, добротой, самоотверженностью и искренним желанием помочь больным, глубоким интересом к научным исследованиям в новых, малоизученных областях кардиологии. Одновременно он многие годы работал врачом скорой помощи, что дало ему неоценимый опыт в лечении неотложных состояний, пригодившийся в научной и педагогической деятельности многие годы спустя.

В 1979–1985 гг. В.А. Сулимов заведовал отделением интенсивной терапии и реанимации ФТК. В 1985–1990 гг. он являлся старшим научным сотрудником кафедры факультетской терапии №1, которой руководил В.И. Маколкин. Вместе с коллективом сотрудников-энтузиастов Виталий Андреевич проводил пионерские, не только для СССР, работы по изучению механизмов пароксизмальных тахикардий с помощью внутрисердечных методов исследования, изучая, в частности, метаболические процессы во время аритмий с помощью селективного забора крови из сосудов сердца, изменение параметров центральной гемодинамики во время и после приступа тахикардии; он выдвинул концепцию полифасцикулярного строения проводящей системы сердца у больных с пароксизмальными тахикардиями.

Результаты этих исследований нашли отражение в его докторской диссертации 1990 г. «Пароксизмальные тахикардии (клиническая электрофизиология, системная гемодинамика, субстратный энергетический метаболизм миокарда)» и составили основу для разработки и внедрения метода лечения нарушений ритма сердца – катетерной абляции аритмий. Уже в 80-е годы в ФТК с успехом проводили световую абляцию дополнительных путей проведения. Было создано одно из первых практических руководств по проведению ЧПЭСС, в том числе для серийного подбора антиаритмиков. Став учителем и соратником многих ведущих интервенционных кардиологов России, В.А. Сулимов оставался кардиологом широкого профиля, с годами спектр его научных, практических и педагогических интересов постоянно расширялся.

В 1990–1993 гг. В.А. Сулимов работал врачом Посольства РФ в Австрии, а в 1993–2004 гг. вернулся к руководству отделением реанимации ФТК (с 1998 г. оно вошло в состав созданной на основе двух отделений ФТК клиники кардиологии). Одновременно Виталий Андреевич стал профессором кафедры факультетской терапии №1 (в тот период кафедры внутренних болезней №1). В 90-е годы он одним из первых в России внедрил коронарографию, баллонную ангиопластику и стентирование коронарных артерий (первая ангиопластика была выполнена им еще в 1994 г., пациент прожил после процедуры более 20 лет), анализировал результаты коронарных вмешательств при различных формах ИБС и типах поражения коронарного русла, проводил исследования тромболитической терапии, применения антиагрегантов, левосимендана при ИМ, изучал патогенез анемий при сердечной недостаточности и многое другое.

В 2004 г. он был избран директором ФТК им. В.Н. Виноградова и заведующим кафедрой, получив искреннюю и горячую поддержку коллектива кафедры и клиники. В 2005 г. В.А. Сулимов создал в ФТК отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, в котором впервые в истории клиник Девичьего поля начато проведение биопсии миокарда, что позволило клинике начать разработку одной из сложнейших и малоизученных областей кардиологии – некоронарогенных заболеваний миокарда, – и стать одним из ведущих российских экспертных центров по этой проблеме. Были освоены все современные методики интервенционного вмешательства на сосудах и лечения аритмий: в клинике проводятся радиочастотная абляция аритмий с применением системы нефлюороскопического картирования CARTO, имплантация всех видов антиаритмических устройств. С 2012 г. В.А. Сулимов руководил созданным на базе ФТК научно-образовательным центром аритмологии.

Не оставляя работы в рентгеноперационной, В.А. Сулимов в полной мере отдавал себя Факультетской терапевтической клинике, которая стала главным делом его жизни. Лечебная, учебная и научная составляющие работы в равной степени были предметом внимания Виталия Андреевича. Под его руководством ФТК не только в полной мере сохранила свои богатейшие традиции, но и вышла на абсолютно современный уровень развития с применением новейших технологий.

В.А. Сулимов был председателем секции нарушений ритма сердца ВНОК, организовал регулярное проведение аритмологических школ по всей России при своем постоянном личном участии. Его научные работы последних лет отличались не только оригинальностью, но и глубоким пониманием и анализом современных направлений в аритмологии.

В.А. Сулимов был членом экспертного совета ВАК РФ по медицинским наукам, ученого совета при Первом МГМУ, Европейского общества по диагностике и лечению нарушений ритма сердца, руководителем десятков кандидатских и докторских диссертаций, участником крупнейших европейских многоцентровых исследований (RELY, ENDORS, ROCKET-AF, ARISTOTLE, SAFRAX и пр.), членом редколлегий журналов «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Кардиология», «Вестник аритмологии» и других, автором более 300 оригинальных научных работ, а также монографий «Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца», «Внезапная сердечная смерть», «Идиопатическая форма фибрилляции предсердий: подходы к выбору антиаритмической терапии», «Профилактика венозных тромбозов» и многих других.

За десятилетия работы Виталий Андреевич в прямом смысле спас жизнь многим сотням больных, коллеги и сотрудники не просто ценили и уважали В.А. Сулимова, но искренне любили его, верили ему и с готовностью шли за ним.

Болезнь Виталия Андреевича на высоте его творческих сил и возможностей стала для всех потрясением. Мужество, твердая вера в Бога, с которыми он прошел все этапы лечения, продолжая борьбу до самого конца, восхищали и удивляли даже близко знавших его людей. До последних часов жизни сохраняя ясный ум и твердую волю, он не переставал думать о клинике и поддерживать тех, кто был рядом с ним. За год болезни его присутствие рядом, человеческое тепло и забота стали особенно незаменимы, клиника продолжала жить и работать под его руководством. Его потеря невозполнима, исключительно светлая и благодарная память о нем навсегда останется в каждом из нас.

*Члены редакционной коллегии журнала «Кардиология» выражают свои глубокие соболезнования родным и близким Виталия Андреевича Сулимова. Мы скорбим о потере замечательного человека, вечная ему память.*

## Непосредственные и отдаленные результаты имплантации первого в клинической практике в России металлического стента в коронарную артерию

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.64-67>

<sup>2</sup>А.М. БАБУНАШВИЛИ, <sup>1</sup>З.Г. НАЦВЛИШВИЛИ, <sup>1</sup>Б.А. КОНСТАНТИНОВ

<sup>1</sup>ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва; <sup>2</sup>Многопрофильная клиника «Центр эндохирургии и литотрипсии», Москва

Контактная информация: Бабунашвили А.М. E-mail: [avtandil.babunashvili@gmail.com](mailto:avtandil.babunashvili@gmail.com)

Приведено описание непосредственного и отдаленного результатов имплантации первого в клинической практике в России металлического стента в коронарную артерию. Стент был имплантирован по неотложным показаниям после осложненной диссекции в результате баллонной дилатации дискретного, бифуркационного стеноза передней межжелудочковой артерии (ПМЖА). После имплантации стента были получены хорошие непосредственные ангиографический и клинический результаты. Через 13 лет при контрольной ангиографии у пациента не отмечалось рестеноза в области стентирования ПМЖА. Однако возникло новое сужение в стволе левой коронарной артерии (СЛКА), который был стентирован с помощью стента с лекарственным покрытием. Через 7,5 года после стентирования СЛКА и 20 лет после стентирования ПМЖА контрольная ангиография показала хорошую проходимость обоих стентированных сегментов без рестеноза. Приведенный клинический пример показывает возможность долгосрочного сохранения ангиографического и клинического эффектов после поэтапного эндоваскулярного лечения коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: имплантация, металлический стент, рестеноз, отдаленные результаты.

## Immediate and Long-term Results of the First in Russia of Introcoronary Metal Stent in the Coronary Artery

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.64-67>

<sup>2</sup>A.M. BABUNASHVILI, <sup>1</sup>Z.G. NAVTSISHVILI, <sup>1</sup>B.A. KONSTANTINOV

<sup>1</sup>Russian Research Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Multidisciplinary Clinic Center Endosurgery and Lithotripsy, Moscow, Russia

Contact information: Babunashvili A.M. E-mail: [avtandil.babunashvili@gmail.com](mailto:avtandil.babunashvili@gmail.com)

The authors present immediate and long term results of the first in Russia implantation in coronary artery of Palmaz–Schatz metal stent. Indications for stenting were urgent after complicated dissection as a result of balloon dilation of discrete bifurcational stenosis of anterior interventricular artery (IVA). Immediate angiographic and clinical result was good. At control angiography after 13 years there was no restenosis in stented IVA. However novel narrowing was found in left main coronary artery (LMCA) in which drug eluting stent was implanted. Coronary angiography carried out after 7.5 years after stenting of LMCA and in 20 years after stent implantation in IVA revealed good patency of both stented segments without signs of restenosis. This case report demonstrates possibility of long term preservation of angiographic and clinical effect of staged endovascular treatment of coronary atherosclerosis.

Key words: coronary stenting; long-term follow-up.

Первые экспериментальные и клинические исследования по имплантации металлического каркаса (стента) внутрь просвета артерии были проведены в 80-х гг. прошлого столетия. После удачных клинических серий внутрисосудистого протезирования периферических артерий в 1983 г. Ch. Dotter и соавт. сообщили о первой успешной имплантации металлического стента в подвздошную артерию [1]. Вскоре после этого первый в мире стент был имплантирован в коронарную артерию Jacques Puel в Тулузе (Франция) 28 марта 1986 г. [2]. Огромный вклад в разработку концепции и первых образцов интракоронарных стентов внес швейцарский исследователь U. Sigwart. Он совместно с J. Puel и в сотрудничестве с компанией Medinvent разработал саморасширяющийся коронарный стент. После интенсивных экспериментальных исследований два пионера коронарного стентирования в 1987 г. совместно публикуют статью о результатах первой серии внутрисосудистого стентирования саморасширяющимся стентом Wallstent как подвздошных и

бедренных артерий у 6 пациентов, так и 24 коронарных артерий у 19 пациентов [3].

Одновременно в США несколько исследовательских групп работали над проблемой интракоронарного протезирования (стентирования) [4]. В 1985 г. рентгенолог J. Palmaz получил патент на расширяемый баллоном стент, который затем был включен в список 10 самых значимых изобретений всех времен. Совместно с R. Schatz он модифицировал стент Palmaz и впервые имплантировал в коронарные артерии в 1987 г. в Сан-Паулу (Бразилия) под названием Palmaz–Schatz coronary stent. Одновременно в Emory University исследовательская группа, руководимая Gary Roubini Spencer B. King III, в сотрудничестве с радиологом Cesare Gianturco сконструировали другой, проволочный тип баллон-расширяемого коронарного стента — Gianturco–Roubin, который также успешно был имплантирован в клинику в 1987 г. [5, 6].

В России первый интракоронарный стент (Palmaz–Schatz) успешно был имплантирован 27 октября 1993 г. в Научном центре хирургии РАМН. Показанием к применению интракоронарного стента явилась окклюзирующая диссекция после баллонной дилатации. Таким образом, стентирование

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 2: 64–67

было применено как «спасительная процедура» по экстренным показаниям. Результат этого первого стентирования удалось проследить в течение 20 лет, ниже приводим описание этого клинического случая.

Пациент К., 51 года, поступил в отделение сердечно-сосудистой рентгенохирургии НЦХ РАМН 20 октября 1993 г. с диагнозом: ишемическая болезнь сердца, впервые возникшая (нестабильная) стенокардия. Месяц назад по поводу загрудинных болей был госпитализирован в другую клинику, где на электрокардиограмме (ЭКГ) была обнаружена ишемия в переднебоковой области левого желудочка. По данным предварительных обследований, клинико-биохимические анализы крови в пределах нормы, за исключением повышения уровня холестерина до 6,8 ммоль/л. По данным электро- и эхокардиографии патологических изменений не выявлено. Пациенту 27 октября 1993 г. была выполнена коронарография, с помощью которой был выявлен гемодинамически значимый (около 80%), дискретный, эксцентрический, бифуркационный стеноз в проксимальном сегменте передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) с вовлечением устья диагональной ветви калибром около 2 мм (рис. 1, а, см. цв. вклейку). Принимая во внимание однососудистое поражение коронарного русла, наличие дискретного стеноза в ПМЖА и хорошего дистального русла артерии, а также клиническую картину (впервые возникшая стенокардия), пациенту предложили одномоментную баллонную ангиопластику пораженного сегмента артерии с целью восстановления просвета ПМЖА. Сразу после диагностического исследования была выполнена коронарная ангиопластика. В зону стеноза был проведен баллонный катетер диаметром 2,5 мм и выполнено двукратное раздувание баллона под давлением 10 атм. Контрольная ангиограмма выявила осложненную диссекцию (типа Е) на месте баллонной дилатации с заворотом лоскута интимы в просвет артерии (рис. 1, б, см. цв. вклейку). Антеградный кровоток был практически прекращен (TIMI 0–1). В то время возможности интервенционных кардиологов для устранения такого осложненного типа диссекции были ограничены. Были предприняты длительное раздувание баллона (до 5 мин) с целью фиксации лоскута интимы к внутренней поверхности просвета артерии, а также раздувание баллона с большим диаметром (3,0 мм). Однако эти мероприятия не принесли результата, антеградный кровоток по артерии не был восстановлен. Из-за большого объема миокарда, кровоснабжаемого пораженной артерией, возникли гемодинамическая нестабильность, снижение артериального давления (АД) до 70–80 мм рт.ст., нарушения ритма сердца. В зону осложненной диссекции был имплантирован сетчатый баллон-расширяемый коронарный стент Palmaz–Schatz диаметром 3,0 мм и длиной 15 мм. Стент был имплантирован под давлением 10 атм, контрольная ангиограмма показала полное восстановление просвета артерии на месте стентирования, исчезновение симптомов диссекции и возобновление адекватного антеградного кровотока (TIMI 3) (рис. 1, в, см. цв. вклейку). Центральная гемодинамика стабилизировалась на исходном уровне (АД 120–125/70–80 мм рт.ст.), на ЭКГ исчезли симптомы ишемии миокарда. Всего с момента возникновения осложненной диссек-

ции до возобновления антеградного кровотока в ПМЖА прошло 15–20 мин, что не повлекло за собой изменения миокарда и жизненно важных органов.

В течение послеоперационного периода гемодинамика оставалась стабильной, АД в пределах 120/70 мм рт.ст., ЭКГ полностью нормализовалась через 2 нед. Из-за усиленной антитромботической терапии (ацетилсалициловая кислота — АСК+фенилин+инфузия гепарина 500 ед/ч) возникла большая гематома в области паховой складки и на бедре. Однако трансфузии крови и хирургического вмешательства не потребовалось. Пациент в удовлетворительном состоянии был выписан через 15 дней после стентирования.

Через 7,5 года после имплантации стента контрольная коронарограмма и цифровая компьютерная обработка изображения стентированного сегмента выявили внутрискрестный рестеноз не более 15%, что соответствует нормальной эндотелизации (образования неоинтимы) на поверхности стента (рис. 2, см. цв. вклейку). Симптомы отсутствовали, было рекомендовано соблюдение диеты, терапия статинами и АСК 100 мг/сут.

Через 13 лет пациент вновь обратился с жалобами на возобновление загрудинных болей, по поводу чего был госпитализирован. При проведении тредмил-теста были выявлены электрокардиографические признаки ишемии миокарда в переднебоковой области левого желудочка. На эхокардиограмме в покое кинетика всех сегментов сохранена, размеры камер сердца в пределах нормы, сократительная функция удовлетворительная. Пациент прекратил прием статинов, что сопровождалось повышением уровня холестерина в крови до 6,6 ммоль/л. С учетом клинической картины рецидива стенокардии и положительного нагрузочного теста пациенту выполнили контрольную коронарографию, на которой выявлены хорошая проходимость стента Palmaz–Schatz без признаков рестеноза и возникновение нового стеноза (около 70%) в стволе левой коронарной артерии — ЛКА (рис. 3, а, см. цв. вклейку). Учитывая дискретный характер поражения ствола ЛКА, решили выполнить повторное стентирование покрытым лекарственным препаратом стентом типа Cypher диаметром 3,5 мм и длиной 18 мм. Вмешательство было завершено техникой «целующихся баллонов» в ПМЖА и огибающей артерии, без устьевого стентирования последней (рис. 3, б, см. цв. вклейку). В послеоперационном периоде назначали двухкомпонентную антиагрегантную терапию, прием статинов под контролем липидного состава крови. Через 8 мес контрольная коронарограмма показала хорошую проходимость нового стента в стволе ЛКА без признаков рестеноза (рис. 3, в, см. цв. вклейку).

23 ноября 2013 г. (через 20 лет после первого стентирования ПМЖА стентом Palmaz–Schatz и через 7,5 года после стентирования ствола) пациенту вновь была выполнена контрольная коронарография, на которой выявлены хорошая проходимость ранее стентированных сегментов в стволе ЛКА и в ПМЖА без признаков рестеноза (рис. 4, см. цв. вклейку). Пациент ведет активный образ жизни, ему 71 год, он по-прежнему занимается преподавательской работой. Прием антиагрегантного препарата клопидогрел был прекращен, на фоне постоянной терапии статинами уровень холестерина крови поддерживается на приемлемом уровне (4,8 ммоль/л).

Преимущество стентов перед традиционной баллонной ангиопластикой было доказано результатами 2 исследова-

ний, проведенных в европейских странах (BENESTENT) [7] и в США (STRESS) [8] в начале 90-х гг. прошлого столетия. До появления стентов «ахиллесовой пятой» баллонной дилатации являлись диссекция стенки артерии и острая окклюзия просвета сосуда (10–15% случаев) [9, 10], в результате чего довольно высоким был риск развития в условиях стационара острого инфаркта миокарда (20–54%) [11, 12], летальных исходов (2,0–8,0%) [9, 11] и экстренной операции аортокоронарного шунтирования — АКШ (20–70%) [10, 13]. При этом в случае возникновения осложненной диссекции после баллонной дилатации возможности интервенционных кардиологов были значительно ограничены. Существовало лишь несколько технических приемов для решения этой проблемы: длительное раздувание баллона в зоне диссекции (до 5–10 мин) или раздувание баллона большего диаметра (на 0,25 или 0,5 мм) под невысоким давлением (до 6–8 атм) с целью фиксации лоскута интимы на внутренней поверхности просвета артерии. Однако в большинстве случаев они оказывались безуспешными, что приводило либо к возникновению кардиальных осложнений, либо к экстренной операции АКШ. Еще одним недостатком баллонной ангиопластики являлась высокая частота (30–40%) развития повторных сужений (рестенозов) на месте баллонной дилатации [14], что требовало проведения повторной реваскуляризации миокарда (АКШ или катетерной ангиопластики).

Появление технологии стентов без преувеличения произвело революцию в эндоваскулярном лечении коронарного атеросклероза. В результате этого частота острых окклюзий коронарных артерий и необходимость в экстренном АКШ снизились до минимума (0,6 и 0,9% соответственно) [15]. Это позволило выполнять эндоваскулярные коронарные вмешательства даже в клиниках без кардиохирургической помощи. Благодаря этим преимуществам стенты в течение двух десятилетий практически полностью вытеснили баллонную дилатацию (как способ достижения финального результата) из каждодневной клинической практики.

Сложнее оказалось решение другой проблемы — развитие рестенозов после ангиопластики. Несмотря на то что два пилотных исследования BENESTENT [7] и STRESS [8] показали достоверное снижение частоты рестенозов после стентирования, дальнейшие исследования «реальной» клинической практики выявили достаточно высокую частоту рестенозов после имплантации металлических стентов (25–30%) [16]. Большинство рестенозов развивалось в течение первого года

после стентирования, а эндоваскулярное лечение возникших рестенозов было сопряжено с большими техническими трудностями, неудовлетворительными отдаленными результатами. Большинство пациентов с рестенозами внутри стентов направлялись на хирургическое лечение. Исходя из сложившейся ситуации, у отдельных кардиологов и кардиохирургов сложилось мнение о «временном» характере стентирования, которое все равно заканчивается АКШ в среднесрочной перспективе из-за возникающих рестенозов.

Используя различные поисковые системы (Pubmed, Medline, Cochrane Library), в мировой литературе мы не нашли сообщений об эффективной проходимости стентов в течение 20 лет и более после имплантации. В 2006 г. J.E. Sousa опубликовал 13-летний успешный отдаленный результат после первой в мире имплантации стента Palmaz—Schatz в 1987 г. [17]. В нашем случае хорошие ангиографический и клинический эффекты после имплантации металлического стента без лекарственного покрытия были прослежены в течение 20 лет, с помощью методов эндоваскулярной хирургии нам удалось сохранить качество жизни пациента без развития кардиальных осложнений и без операции АКШ. Разумеется, технологии постоянно развиваются и совершенствуются, и второй этап стентирования (ствола ЛКА) был выполнен уже с имплантацией стента с лекарственным покрытием. Это позволило сохранить эффективный просвет и кровоток в стволе ЛКА в течение 7,5 года. Показательна также эволюция медикаментозного обеспечения коронарного стентирования во время проведения первых процедур. В начале 90-х гг. кардиологи не располагали теми медикаментозными средствами для предотвращения тромбозов стентов, без которых сегодня невозможно представить эндоваскулярные коронарные вмешательства — антиагрегантные средства тиенопиридинового ряда (клопидогрел), блокаторы рецепторов тромбоцитов П<sub>2</sub>/У<sub>12</sub>а, прямые ингибиторы тромбина (бивалирудин) и др. Единственными средствами для предотвращения тромбозов стентов были инфузия гепарина, АСК как антиагрегантное средство и антикоагулянты непрямого действия [15, 17]. Однако такая терапия повышала риск развития кровотечения (особенно при бедренном доступе) и нередко приводила к возникновению больших гематом, ложных аневризм артерии доступа или к жизненно опасным кровотечениям.

Приведенный пример показывает возможность долгосрочной проходимости и эффективности металлических каркасов (стентов), имплантированных внутрь просвета коронарной артерии.

#### Сведения об авторах:

**Многопрофильная клиника «Центр эндохирургии и литотрипсии», Москва**

Бабунашвили А.М. - д.м.н., проф., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии.

**ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва**

Нацвлишвили З.Г. - д.м.н.

Константинов Б.А. - д.м.н., акад. РАН, директор Центра.

E-mail: avtandil.babunashvili@gmail.com

#### Information about the author:

**Multidisciplinary Clinic Center Endosurgery and Lithotripsy, Moscow, Russia**

Babunashvili A.M. - MD, professor.

E-mail: avtandil.babunashvili@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dotter C.T., Buschman R.W., McKinney M.K., Rosch J. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: Preliminary report. *Radiology* 1983;147:259–260.
2. Puel J., Joffre F., Rousseau H., Guernonprez B., Lancelin B., Valeix B., Imbert G., Bounhoure J.P. Endo-protheses coronariennes autoexpansives dans la prevention des restenoses après angioplastie transluminale. *Arch Mal Coeur et des vaisseaux* 1987;Jul;80(8):1311–1312.
3. Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., Joffre F., Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701–706.
4. King S.B. III, Meier B. Interventional treatment of coronary heart disease and peripheral vascular disease. *Circulation* 2000;102: IV81–IV86.
5. Shatz R.A., Palmaz J.C., Tio F.O., Garcia F., Garcia O., Reuter S.R. Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dogs. *Circulation*, 1987;76:450–457.
6. Roubin S.R., Robinson K.A., King S.B. III. Early and late results of intracoronary arterial stenting after coronary angioplasty in dogs. *Circulation* 1987;76:891–897.
7. Serruys P.W., de Jaegere P., Kiemeneji F., Macaya C., Rutsch W., Heyndrickx G., Emanuelsson H., Marco J., Legrand V., Materne P., Belardi B., Sigwart U., Colombo A., Goy J.J., van der Heuvel p, Delcan j, Morel M.A for the BENESTENT Study Group. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331: 489–495.
8. Fischman D.L., Leon M.B., Baim D.S., Schatz R.A., Savage M.P., Penn I., Detre K., Veltri L., Ricci D., Masakiyo Nobuyoshi, Cleman M., Heuser R., Almond D., Teirstein P. S., R. David Fish, Colombo A., Brinker J., Moses J., Shaknovich A., Hirshfeld J., Bailey S., Ellis S., Randal Rake, and Sheldon Goldberg for the Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331(8):496–501.
9. Ellis S.G., Roubin G.S., King S.B. III, Douglas J.R., Shaw R.E., Stertzer S.H., Myler R.K. In-hospital cardiac mortality after acute closure after coronary angioplasty: analysis of risk factors from 8207 procedures. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:211–216.
10. Cowley M.G., Dorros A., Kelsey S.F., van Raden M., Detre K.M. Acute coronary complications associated with percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Cardiol* 1984;53:12C–16C.
11. Madison J.D., Mooney J.F., Goldenberg I.F. Coronary angioplasty dissection: In-hospital outcome. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:221A.
12. Simpfendorfer C., Belardi J., Ballamy G., Galan K., Franco I., Hollman J. Frequency, management and follow-up of patients with acute coronary occlusions after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1987;59:267–277.
13. De Feyter P.J., van den Brand M., Laarman G., van Domburg R., Serruys P.W., Suryapranata H. Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Frequency, prediction, clinical course management and follow-up. *Circulation* 1991;83:927–936.
14. Holmes DR. Jr., Vliestra R.E., Smith H.C., Vetrovec G.W., Cowley M.J., Faxon D.P., Gruentzig A.R., Kelsey S.F., Detre K.M., van Raden M.J., Mock M.B. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): A report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984;53(Suppl): 77C–81C.
15. Shatz R.A., Baim D.S., Leon M., Ellis S.G., Goldberg Sh., Hirshfeld J.H., Cleman M.W., Cabin H.S., Walker C., Stagg J., Buchbinder M., Teirstein P.S., Topol E.J., Savage M., Perez J.A., Curry R.C., Whithworth H., Sousa E.J., Tio F., Almagor Y., Ponder R., Penn I.M., Leonard B., Levine S.L., Fish R.D., Palmaz J.C. Clinical experience with the Palmaz-Shatz coronary stent: Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991;83:148–161.
16. Laham R.J., Carrozza J.P., Berger C., Cohen D.J., Kuntz R.E., Baim D.S. Long-term (4- to 6-year) outcome of Palmaz-Shatz Stenting: Paucity of late clinical stent-related problems. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(4): 820–826.
17. Eduardo Sousa J. Pioneer clinical experiences: from bare metal Palmaz-Shatz to Sirolimus – Eluting CYPHER stents. *EuroIntervention* 2006;2: 37–39.

Поступила 20.09.14 (Received 20.09.14)

## Опыт применения серелаксина для лечения острой правожелудочковой недостаточности при тромбоэмболии легочной артерии в условиях острого нарушения мозгового кровообращения

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.68-72>

<sup>1,2</sup>Л.А. ШПАГИНА, <sup>3</sup>Т.Н. СУРОВЕНКО, <sup>1,2</sup>Л.А. ПАНАЧЕВА, <sup>1,2</sup>Е.М. ЛОКТИН, <sup>1</sup>В.Н. КОХНО, <sup>1</sup>Н.Л. ЕЛИЗАРЬЕВА, <sup>1,2</sup>О.С. КОТОВА, <sup>2</sup>А.А. РУКАВИЦЫНА, <sup>2</sup>В.Ю. РОГОВСКИХ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ; <sup>2</sup>ГБУЗ Новосибирской области ГКБ №2, Новосибирск; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток

Контактная информация: Шпагина Л.А. E-mail: [mkb-2@yandex.ru](mailto:mkb-2@yandex.ru)

**Цель.** Оценить эффективность серелаксина при острой правожелудочковой недостаточности вследствие тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у больных с нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. ОНМК является фактором, предрасполагающим к ТЭЛА в связи с иммобилизацией больных и повышением тромбогенного потенциала крови. Лечение острой правожелудочковой сердечной недостаточности (ОПЖН) вследствие ТЭЛА остается сложной задачей, смертность составляет 9–11%. Серелаксин — новый препарат для лечения острой сердечной недостаточности (ОСН), рекомбинантный релаксин-2 человека, обладающий как гемодинамическими, так и плейотропными органопротективными свойствами. Накоплен большой опыт применения препарата при острой левожелудочковой недостаточности, тогда как данные о его эффективности при ОПЖН ограничены. **Материал и методы.** В серии клинических случаев представлен опыт применения серелаксина при ТЭЛА у больных ОНМК по ишемическому типу, показана динамика симптомов ОПЖН, проявлений нарушений процессов газообмена, параметров системной гемодинамики и гемодинамики малого круга, биомаркеров ОСН. **Результаты.** Применение серелаксина в дополнение к стандартному лечению позволило эффективно купировать клинические проявления ОПЖН, стабилизировать гемодинамические показатели, показатели гемостаза и газовый состав крови. **Заключение.** Представленный первый клинический опыт показал эффективность препарата серелаксин при ОПЖН у больных ОНМК по ишемическому типу.

**Ключевые слова:** серелаксин, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, острая правожелудочковая сердечная недостаточность.

## Experience With the Use of Serelaxin for Acute Right Ventricular Failure Due to Pulmonary Embolism in Patients With Acute Ischemic Stroke

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.68-72>

<sup>1,2</sup>L.A. SHPAGINA, <sup>3</sup>T.N. SUROVENKO, <sup>1,2</sup>L.A. PANACHEVA, <sup>1,2</sup>E.M. LOKTIN, <sup>1</sup>V.N. KOHNO, <sup>1</sup>N.L. ELIZAROVA, <sup>1,2</sup>O.S. KOTOVA, <sup>2</sup>A.A. RUKAVITSINA, <sup>2</sup>W.Yu. ROGOVSKIH

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; <sup>2</sup>City Clinical Hospital №2, Novosibirsk, Russia; <sup>3</sup>Vladivostok State Medical University, Russia

Contact information: Shpagina L.A. E-mail: [mkb-2@yandex.ru](mailto:mkb-2@yandex.ru)

**Objective:** to demonstrate effects of serelaxin in treatment of acute right ventricular failure (ARVF) caused by pulmonary embolism (PE) in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Background.** AIS is a predisposing factor for PE because of immobilization of patients and increase of blood thrombogenic potential. Treatment of ARVF in patients with PE remains a challenge with mortality rate 9–11%. Serelaxin (recombinant human relaxin-2) is a new drug for the treatment of acute heart failure (AHF) possessing both hemodynamic and pleiotropic organoprotective properties. Although experience of its use in acute left ventricular failure is large data on its efficacy in ARVF is limited. **Material and methods.** In a series of clinical cases of serelaxin use in patients with AIS and PE we registered dynamics of ARVF symptoms, manifestations of impairment of processes of gas exchange, parameters of systemic and pulmonary hemodynamics, biomarkers of AHF. **Results.** Administration of serelaxin in addition to standard treatment was associated with alleviation of clinical manifestations of ARVF, stabilization of parameters of hemodynamics, hemostasis, and blood gas composition. **Conclusion.** Our first clinical experience evidenced of efficacy of serelaxin for treatment of ARVF in patients with AIS.

**Key words:** serelaxin; acute ischemic stroke; pulmonary embolism; acute right heart failure.

Острая сердечная недостаточность (ОСН) — клинический синдром, характеризующийся быстрым развитием симптомов нарушения функции сердца, который развивается или *de novo*, или в виде острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1–3]. В настоящее время ОСН занимает 1–2% от всех экстренных госпитализаций и ассоциируется со значительной смертностью и высокими затратами на лечение [1–4]. К ОСН относятся острая декомпенсированная сердечная недостаточность (СН) — усугуб-

ление симптомов средней тяжести, не достигающее степени отека легкого или кардиогенного шока; гипертоническая ОСН — симптомы ОСН при высоких уровнях артериального давления (АД), сохраненной систолической функции левого желудочка; отек легких — тяжелое нарушение процессов газообмена в легких с явлениями остро возникшей венозной легочной гипертензии и нарушением газового состава крови; кардиогенный шок — критическое снижение сердечного выброса, приводящее к гипоперфузии и последующему повреждению органов и тканей, характеризуется артериальной гипотонией и снижением диуреза; СН с высоким сердечным выбросом — при тахикардии, тиреотоксикозе; острая правожелудочковая СН (ОПЖН) [1].

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologija 2016; 2: 68–72

Если в лечении ХСН последнее время достигнуты успехи, связанные, прежде всего, с лучшим пониманием механизмов сердечно-сосудистого континуума и тактикой нейрогормональной блокады [1–3], то исходы ОСН (риск смерти 30–60% в зависимости от этиологии) остаются практически неизменными. Лечение ОПЖН также остается сложной задачей, смертность при этой патологии составляет от 9 до 11% [5].

Существующие терапевтические подходы к лечению ОСН практически не имеют доказательной базы и основаны в основном на мнении экспертов [1–4]. Пациенты с ОСН и кардиогенным шоком, отеком легких или нестабильной гемодинамикой должны быть госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, где есть условия для коррекции нарушений жизненно важных функций, включая неинвазивную вентиляцию легких при наличии показаний. При этом пациенты с подозрением на острый коронарный синдром госпитализируются в специализированные центры с возможностью экстренного чрескожного коронарного вмешательства. Фармакотерапия ОСН включает два основных класса препаратов: диуретики и вазодилаторы (чаще всего используются нитраты), которые позволяют купировать симптомы ОСН. Вазопрессоры эффективны только при выраженной гипоперфузии. Опиаты в настоящее время не рекомендованы к широкому применению в практике лечения ОСН [1–4].

ОСН характеризуется гемодинамическими нарушениями (снижение сердечного выброса, АД, повышение общего периферического сосудистого сопротивления — ОПСС) и нейрогормональной дисрегуляцией: гиперактивация симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, повышение активности эндотелиальных вазоконстрикторов (эндотелин-1) и дефицит вазодилаторов (оксид азота). С одной стороны, гемодинамические нарушения выступают в роли триггеров нейрогормональной активации, с другой стороны, дисбаланс регуляторных систем вызывает гемодинамические нарушения, формируется порочный круг. В результате развиваются гипоперфузия тканей и повреждение органов-мишеней, а в отдаленном периоде после разрешения острой декомпенсации — ремоделирование сердца и сосудов с последующим прогрессированием ХСН [6–8]. Стандартная терапия ОСН не позволяет корректировать нейрогормональные нарушения, не влияет на повреждение органов-мишеней и не снижает уровень смертности при ОСН, фактически она направлена только на купирование симптомов [3].

ОПЖН вследствие перегрузки при внезапном повышении легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и легочного АД служит основной причиной смерти больных тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Степень повышения ЛСС при этом также определяется нейрогормональными нарушениями, а не только объемом пораженного сосудистого русла. Повышение концентрации тромбосана А2 и серотонина, активация симпатико-адреналовой системы инициируют распространенную вазоконстрикцию в системе легочной артерии (ЛА) при ТЭЛА. В результате возможно развитие ОПЖН при относительно небольшом объеме «выключенного» сосудистого русла [5, 9, 10].

Разработка нового препарата для лечения ОСН серелаксина — рекомбинантного релаксина-2 человека — предоставила возможность коррекции нейрогормональных и гемодинамических нарушений при ОСН. Являясь системным вазодилатором, препарат улучшает микроциркуляцию в тканях

и снижает ОПСС. Серелаксин увеличивает активность рецепторов ET<sub>B</sub> эндотелина-1 и выработку оксида азота, восстанавливая баланс вазоконстрикторов и вазодилаторов. В результате коррекции дисфункции эндотелия снижается пред- и посленагрузка и увеличивается сердечный выброс. Кроме того, препарат дает ряд плейотропных эффектов: противовоспалительный, антифибротический, антиангиогенный, антигипертрофический, препятствует повреждению и гибели клеток, что обеспечивает органопротекцию [6, 10–13]. В исследовании RELAX-АНФ показано, что серелаксин эффективно уменьшает одышку на 5-е сутки лечения и снижает смертность в течение 180 сут после эпизода ОСН (вероятнее всего, за счет органопротективного действия) [12, 13].

Многие аспекты терапии серелаксином нуждаются в уточнении. Представляет интерес изучение эффективности серелаксина в различных подгруппах больных, в том числе при разных вариантах ОСН. Механизм действия, а именно коррекция дисбаланса в системах эндотелина и оксида азота, позволяет предположить эффективность препарата при ОПЖН.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является фактором, предрасполагающим к развитию ТЭЛА (группа среднего риска) за счет иммобилизации больных и предсуществующей дисфункции эндотелия (сердечно-сосудистые заболевания — основная причина ишемического инсульта — ИИ) [5, 9].

Представляем первый опыт применения препарата серелаксин (реасанз) у больных ОПЖН в результате тромбоэмболии средних и мелких ветвей ЛА, развившейся на фоне ОНМК по ишемическому типу.

Цель исследования — оценить эффективность серелаксина при ОПЖН вследствие ТЭЛА у больных ОНМК по ишемическому типу.

## Материал и методы

Наблюдали 5 больных (3 мужчин и 2 женщин), поступивших в первичное сосудистое отделение ГБУЗ Новосибирской области ГКБ №2 с диагнозом ИИ. Диагноз подтвержден данными компьютерной томографии (КТ) головного мозга. У всех пациентов ИИ развился на фоне длительного (медиана 16,5 [12–20] года) течения гипертонической болезни; степень артериальной гипертензии 3, ХСН в пределах функционального класса I по классификации NYHA. Медиана возраста 68,5 (63–72) года. Характеристика больных представлена в табл. 1.

В раннем постинсультном периоде у всех больных развилась клиническая картина ТЭЛА — инспираторная одышка, цианоз верхней половины туловища у 3 больных, дополнительно к перечисленным симптомам приступ сухого кашля и боли в грудной клетке с широкой иррадиацией у 2 больных. Клиническая вероятность ТЭЛА соответствовала промежуточной, согласно клиническим шкалам (оценка по пересмотренной Женевской шкале 4 балла) [14], поэтому диагноз у всех больных был подтвержден КТ-ангиографией ЛА, а также данными электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), повышенной концентрации D-димера в крови. Пациенты имели средний риск неблагоприятного исхода ТЭЛА [5], медиана индекса PESI составила 138,5 (123–142) [5, 15].

**Таблица 1. Характеристика обследованных больных**

Показатель	Значение
<b>Пол</b>	
мужчины	3
женщин	1
Возраст, годы	68,5 (63—72)
<b>Наличие сочетанных заболеваний</b>	
артериальная гипертензия	4
ХСН, ФК I NYHA	4
варикозная болезнь нижних конечностей	2
сахарный диабет 2-го типа, компенсированный	4
дислипидемия тип IIA по Фредериксену	3
<b>Терапия сердечно-сосудистой патологии до развития ТЭЛА</b>	
ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	3
антагонисты кальция дигидропиридиновые	4
блокаторы рецепторов ангиотензина II	1
статины	4
дезагреганты	4
Оценка по Женевской шкале, баллы	4,0 (4—4)
Индекс PESI, баллы	138,5 (123—142)
<b>Риск раннего неблагоприятного исхода</b>	
высокий	0
промежуточный	4
низкий	0

*Примечание.* Данные представлены в виде абсолютного числа больных, если не указано другое. Здесь и в табл. 2, 3: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Всем пациентам начата неинвазивная вентиляция легких аппаратом в режиме CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) с параметрами Pasp 8,5 мбар, PEEP 6,0 мбар, FiO<sub>2</sub> 40%. Одновременно со стандартной терапией (низкомолекулярные гепарины — эноксапарин натрия 1 мг/кг 2 раза в сутки подкожно в комбинации с ривароксабаном 15 мг 2 раза в сутки внутрь) [5] осуществлена внутривенная инфузия серелаксина при постоянной скорости введения 10 мл/ч в течение 48 ч. Суммарная доза препарата составила 30 мкг/кг/сут.

Критерии включения и исключения пациентов суммированы в табл. 2.

**Таблица 2. Критерии включения и исключения**

Критерии включения	Критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"> <li>ОПЖН вследствие острой ТЭЛА при нормальном или повышенном АД</li> <li>Концентрация NT-proBNP более 2000 пг/мл</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Другие заболевания, проявляющиеся одышкой (включая хроническую обструктивную болезнь легких и ХСН ФК II—IV NYHA)</li> <li>нарушение ритма сердца</li> <li>систолическое АД менее 100 мм рт. ст.</li> <li>обструкция выносящего тракта левого желудочка</li> <li>непереносимость серелаксина</li> <li>хроническая болезнь почек IV и V стадии</li> </ul>

*Примечание.* АД — артериальное давление; NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ОПЖН — острая правожелудочковая недостаточность.

В динамике терапии определяли следующие параметры: частоту сердечных сокращений (ЧСС), АД (показатели системной гемодинамики измеряли каждые 2 ч и дополнительно в случае

изменения симптомов), частоту дыхательных движений (ЧДД), парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO<sub>2</sub>), парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO<sub>2</sub>), насыщение артериальной крови кислородом (SaO<sub>2</sub>), тяжесть одышки (по визуальной аналоговой шкале), концентрацию N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида сыворотки (NT-proBNP) и D-димера сыворотки. При ЭхоКГ определяли среднее давление в легочной артерии (СДЛА) и ЛСС. Оценивали также динамику данных рентгенографии грудной клетки, ЭКГ.

Дескриптивные статистические данные представлены в виде медианы, максимального и минимального значений. Для определения достоверности различий изменения параметров использован критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости  $p=0,05$ . Программное обеспечение Statistica 12,0.

## Результаты и обсуждение

Тяжесть одышки, оцененная по визуальной аналоговой шкале, снизилась с 9 до 0 баллов, т.е. одышка полностью регрессировала ( $p=0,04$ ) в течение первых суток лечения. Усиление II тона над ЛА и систолический ритм галопа регрессировали через 36 ч.

Динамика гемодинамических показателей была следующей (табл. 3): перед введением препарата систолическое артериальное давление (САД) составляло 175 (160—180) мм рт.ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) 92 (90—95) мм рт.ст., через 2 сут — САД 121 (115—125) мм рт.ст., ДАД 62 (60—70) мм рт.ст. ( $p=0,04$ ). ЧСС варьировалась от 124 (120—130) до 85 (80—88) уд/мин после завершения терапии серелаксином ( $p=0,04$ ). Темп диуреза у пациентов с ОСН перед введением серелаксина составил 21,5 (20—24) мл/ч, в динамике 48-часового наблюдения варьировался от 45,5 (42—48) до 83,5 (80—88) мл/ч ( $p=0,04$ ).

**Таблица 3. Изменение показателей системной гемодинамики, гемодинамики малого круга, респираторной функции, NT-proBNP в результате терапии серелаксином**

Показатель	До лечения	После лечения	$p$
Систолическое АД, мм рт.ст.	175 (160—180)	121 (115—125)	0,04
Диастолическое АД, мм рт.ст.	92 (90—95)	62 (60—70)	0,04
ЧСС, уд/мин	124 (120—130)	85 (80—88)	0,04
Минутный диурез, мл/мин	45,5 (42—48)	83,5 (80—88)	0,04
ЧДД, уд/мин	32,5 (30—34)	17,5 (15—18)	0,04
PaO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	66,5 (64—70)	90,0 (88—92)	0,04
PaCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	42,5 (38—44)	36 (35—38)	0,04
SaO <sub>2</sub> , %	76,5 (70—80)	96,5 (92—99)	0,04
СДЛА, мм рт.ст.	68,5 (64—72)	18,5 (15—21)	0,04
ЛСС, дин×с×см <sup>-5</sup>	11 (10—12)	1,5 (1—1,8)	0,04
NT-proBNP, пг/мл	5200,5 (5003—5315)	2303,5 (2101—2420)	0,04

*Примечание.* Данные представлены в виде Me (Min—Max). ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений; PaO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода в артериальной крови; PaCO<sub>2</sub> — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; SaO<sub>2</sub> — насыщение артериальной крови кислородом; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление

В результате лечения полностью купированы проявления нарушений процессов газообмена (см. табл. 3). Так, ЧДД исходно составляла 32,5 (30–34), через 48 ч инфузии серелаксина 17,5 (15–18) в 1 мин ( $p=0,04$ ),  $PaO_2$  увеличилось с 66,5 (64–70) перед началом терапии до 90,0 (88–92) мм рт.ст. после 48 ч введения препарата ( $p=0,04$ ),  $PaCO_2$  снизилось с 42,5 (38–44) до 36 (35–38) мм рт.ст., ( $p=0,04$ ),  $SaO_2$  до начала терапии – 76,5 (70–80), через 2 сут достигло 96,5 (92–99)% ( $p=0,04$ ).

Концентрация NT-proBNP в сыворотке (биохимического маркера ОСН) в результате лечения серелаксином снизилась с 5200,5 (5003–5315) до 2303,5 (2101–2420) пг/мл ( $p=0,04$ ; см. табл. 3).

В результате лечения серелаксином удалось нормализовать гемодинамику малого круга кровообращения, возможно, за счет регресса опосредованной нейрогуморальным дисбалансом вазоконстрикции в системе ЛА. СДЛА, по данным ЭхоКГ, до лечения – 68,5 (64–72) мм рт.ст., через 48 ч инфузии серелаксина – 18,5 (15–21) мм рт.ст. ( $p=0,04$ ), ЛСС до лечения – 11 (10–12) дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$ , после лечения – 1,5 (1–1,8) дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$  ( $p=0,04$ ).

Уровень D-димера через 24 ч после введения препарата серелаксин снизился в 2 раза с 632 (527–714) до 311 (298–352) мкг/мл ( $p=0,04$ ).

У всех пациентов при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки на момент распознавания ТЭЛА выявлено высокое и малоподвижное стояние купола диафрагмы в области поражения легкого, уменьшение легочного объема

в результате появления ателектазов. Спустя 48 ч у всех больных оставалось только усиление сосудистого рисунка. По данным ЭКГ, перед введением серелаксина у всех пациентов регистрировали появление «триады» — SI, QIII, TIII, подъем сегмента ST (отрицательный зубец). Через 2 сут сегмент ST вернулся к изолинии. Нежелательных явлений не было.

Анализ серии клинических случаев выявил возможность эффективного лечения ОПЖН препаратом серелаксин (реасанз). Наблюдали значительное улучшение состояния у всех 5 больных после лечения серелаксином, симптомы ОПЖН и артериальная гипертензия в малом круге кровообращения полностью купированы в течение 48 ч. Через 4 сут пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии пациенты переведены в неврологическое отделение, где им продолжили терапию по поводу их основного заболевания, профилактику повторной тромбоэмболии пероральными антикоагулянтами (ривароксабан).

Период отдаленного наблюдения составил 30 сут, в течение которых рецидивов ОСН не наблюдалось.

## Вывод

Первый клинический опыт показал эффективность применения препарата серелаксин (реасанз) при острой правожелудочковой недостаточности вследствие тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу.

## Сведения об авторах:

Шпагина Л.А. – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ; гл. врач ГБУЗ Новосибирской области ГКБ №2, Новосибирск.

Суровенко Т.Н. – д.м.н., проф., проф. кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО Тихоокеанский Государственный медицинский университет, Владивосток.

Паначева Л.А. – д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ.

Локтин Е.М. – д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ; зав. отделением реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ Новосибирской области ГКБ №2, Новосибирск.

Кохно В.Н. – д.м.н., проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ.

Елизарьева Н.А. – д.м.н., проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ.

Котова О.С. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ.

## ГБУЗ Новосибирской области ГКБ №2, Новосибирск

Рукавицына А.А. – врач-реаниматолог.

Роговских В.Ю. – врач-реаниматолог.

E-mail: mkb-2@yandex.ru

## Information about the author:

**Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia**

Shpagina L.A. – MD, professor.

E-mail: mkb-2@yandex.ru

## ЛИТЕРАТУРА

- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M.A., Jaarsma T., Køber L., Lip G.Y., Maggioni A.P., Parkhomenko A., Pieske B.M., Popescu B.A., Rønnevik P.K., Rutten F.H., Schwitler J.,

- Seferovic P., Stepinska J., Trindade P.T., Voors A.A., Zannad F., Zeiher A.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
2. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A., Galyavich A.S., Garganeeva A.A., Gilyarevskiy S.R., Glezer M.G., Koziolova N.A., Kots Ya.I., Lopatin Yu.M., Martynov A.I., Moiseev V.S., Revishvili A. Sh., Sitnikova M.Yu., Skibitskiy V.V., Sokolov E.I., Storozhakov G.I., Fomin I.V., Chesnikova A.I., Shlyahoto E.V. National recommendations PRAS, CSC and REMOT for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). *Heart Failure* 2013;14(7):379–472. Russian (Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Козиолова Н.А., Коц Я.И., Лопатин Ю.М., Мартынов А.И., Моисеев В.С., Ревিশвили А.Ш., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Соколов Е.И., Сторожаков Г.И., Фомин И.В., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2013;14(7):379–472).
  3. Mebazaa A., Yilmaz M.B., Levy P., Ponikowski P., Peacock W.F., Laribi S., Ristic A.D., Lambrinou E., Masip J., Riley J.P., McDonagh T., Mueller C., deFilippi C., Harjola V.P., Thiele H., Piepoli M.F., Metra M., Maggioni A., McMurray J., Dickstein K., Damman K., Seferovic P.M., Ruschitzka F., Leite-Moreira A.F., Bellou A., Anker S.D., Filippatos G. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail* 2015;17:544–558.
  4. Blecker S., Paul M., Taksler G., Ogedegbe G., Katz S. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1259–1267.
  5. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galie N., Gibbs J.S., Huisman M.V., Humbert M., Kucher N., Lang I., Lankeit M., Lekakis J., Maack C., Mayer E., Meneveau N., Perrier A., Pruszczyk P., Rasmussen L.H., Schindler T.H., Svitol P., Vonk Noordegraaf A., Zamorano J.L., Zompatori M.; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)., 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033–3080.
  6. Dschietzig T.B. Recombinant human relaxin-2: (how) can a pregnancy hormone save lives in acute heart failure? *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14:343–355.
  7. Summers R.L., Amsterdam E. Pathophysiology of acute decompensated heart failure. *Heart Fail Clin* 2009;5:9–17.
  8. Cotter G., Milo O., Davison B.A. Increased mortality after an acute heart failure episode: new pathophysiological insights from the RELAX-AHF study and beyond. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11:19–30.
  9. Rogers M.A., Levine D.A., Blumberg N., Flanders S.A., Chopra V., Langa K.M., Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125:2092–2099.
  10. Smulders Y.M. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48:23–33.
  11. Link A., Poss J., Bohm M. Pharmacotherapy of acute heart failure: update and perspectives. *Dtsch Med Wochenschr* 2012;137:1126–1129.
  12. Teerlink J.R., Cotter G., Davison B.A., Felker G.M., Filippatos G., Greenberg B.H., Ponikowski P., Unemori E., Voors A.A., Adams K.F.Jr, Dorobantu M.I., Grinfeld L.R., Jondeau G., Marmor A., Masip J., Pang P.S., Werdan K., Teichman S.L., Trapani A., Bush C.A., Saini R., Schumacher C., Severin T.M., Metra M. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:29–39.
  13. Diez J. Serelaxin: A Novel Therapy for Acute Heart Failure with a Range of Hemodynamic and Non-Hemodynamic Actions. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14:275–285.
  14. Le Gal G., Righini M., Roy P.M., Sanchez O., Aujesky D., Bounameaux H., Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165–171.
  15. Chan C.M., Woods C., Shorr A.F. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost* 2010;8:1509–1514.

Поступила 13.10.15 (Received 13.10.15)

## Артериальная гипертония и оптимизация медикаментозной профилактики ишемического инсульта

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.73-78>

А.В. ФОНЯКИН, Л.А. ГЕРАСКИНА

ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва

Контактная информация: Фонякин А.В. E-mail: [fonyakin@mail.ru](mailto:fonyakin@mail.ru)

Статья посвящена актуальной проблеме — профилактике инсульта у больных артериальной гипертонией (АГ). Рассматриваются механизмы церебральных осложнений при АГ, ключевые направления профилактики инсульта. На основе ранее выполненных крупных рандомизированных исследований обосновано использование фиксированных комбинированных препаратов (так называемые политаблетки, или *polypills*), включающих наряду с антигипертензивными гиполлипидемические средства, что является залогом повышения приверженности больных к лечению и эффективности медикаментозной профилактики инсульта.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ишемический инсульт, профилактика.

## Arterial Hypertension and Optimization of Medication Prevention of Ischemic Stroke

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.73-78>

A.V. FONYAKIN, L.A. GERASKINA

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Contact information: Fonyakin A.V. E-mail: [fonyakin@mail.ru](mailto:fonyakin@mail.ru)

The article is devoted to the actual problem — the prevention of stroke in patients with arterial hypertension (AH). Mechanisms of cerebral complications of AH, the key areas of prevention of stroke are presented. On the basis of earlier large randomized trials justified the use of fixed combination products (*polypills*) comprising, along with antihypertensive lipid-lowering drugs, which is the key to improving treatment adherence and effectiveness of pharmacological prevention of stroke.

Keywords: arterial hypertension; ischemic stroke, prevention.

Концепция сердечно-сосудистого континуума является основополагающей в современной кардиологии и ангионеврологии. Она отражает закономерный путь развития патологических процессов от факторов риска (ФР) вплоть до фатальных поражений жизненно важных органов — сердца и головного мозга [1, 2]. Включение ишемического инсульта (ИИ) в непрерывную цепь событий сердечно-сосудистого континуума закономерно и объясняется общностью основных ФР развития кардиальных и церебральных осложнений — артериальной гипертонии (АГ) и атеросклероза.

АГ по негативному влиянию на здоровье населения среди всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) играет ведущую роль. Несмотря на достижения мировой науки последних десятилетий в раскрытии механизмов развития и прогрессирования АГ, появление новых методов лечения этого заболевания, распространенность АГ сохраняется на стабильно высоком уровне и в России превышает 40% взрослого населения [3]. При этом АГ во многом определяет структуру общей заболеваемости и смертности населения, являясь ведущей причиной ССЗ, а лидирующие позиции среди основных причин смертности и инвалидности в последнее десятилетие принадлежат наиболее грозным ее осложнениям — инсульту и сосудистой деменции [4, 5]. Ситуация осложняется тем, что наряду с чрезвычайно высокой распространенностью АГ наблюдается низкая осведомленность больных о наличии у них заболевания, крайне недостаточный охват лекарственной терапией и неудовлетворительная ее эффективность. При этом патогенетическое значение АГ как причины инсульта намного превышает ее роль в развитии инфаркта миокарда (ИМ).

Повторяющееся острое повышение артериального давления (АД) сопровождается некрозом миоцитов сосудистой стенки, плазморрагией и ее фибриноидным некрозом, что может привести к формированию милиарных аневризм с развитием в дальнейшем кровоизлияния в мозг, а также к набуханию стенок, сужению или закрытию просветов артериол с последующим развитием малых глубинных (лакунарных) инфарктов мозга [6]. Кроме характерного повреждения внутримозговых артерий АГ способствует значительному ускорению развития и прогрессирования атеросклеротического поражения вне- и внутричерепных артерий. Гемодинамическая нагрузка в условиях повышения АД приводит к тому, что формирование атеросклеротической бляшки может осложниться как ее дестабилизацией вследствие нарушения целостности покрывки и появления изъязвлений поверхности с пристеночным тромбообразованием, так и развитием кровоизлияния в бляшку с увеличением ее объема, стенозом или закупоркой артерии, питающей мозг [6]. Кроме того, установлена сопряженность между увеличением риска развития ИИ и повышенным уровнем холестерина (ХС), концентрация которого в плазме крови, по данным российского исследования ЭССЕ, увеличена почти у 70% больных АГ [7]. Показано, что относительный риск (ОР) смерти при негеморрагическом инсульте прогрессивно нарастает по мере увеличения концентрации ХС. Отмечено также повышение риска развития ИИ при уровне общего ХС более 7,0 ммоль/л, при этом увеличение общего ХС на 1,0 ммоль/л сопровождается увеличением частоты развития ИИ на 25%.

Кардиогенная эмболия — другая важнейшая причина ИИ. В целом на долю кардиоэмболического инсульта приходится не менее 30%, а наиболее частыми причинами кардиоцеребральной эмболии являются неклапанная фибрилляция предсердий (ФП) и постинфарктные изменения левого желудочка (ЛЖ), обуславливающие почти 50% всех кардиогенных эмболий [8]. Причем

© А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologia 2016; 2: 73—78

неклапанная ФП в основном связана с ремоделированием сердца вследствие АГ. Развивающиеся при этом гипертрофия ЛЖ и диастолическая дисфункция вызывают перегрузку и расширение левого предсердия, растяжение зоны устьев легочных вен, что является морфологической предпосылкой развития ФП. Следует учитывать, что по эмбологенному потенциалу пароксизмальная форма ФП не уступает постоянной форме [9]. Обоснованно полагают, что адекватное лечение АГ, приводящее к обратному ремоделированию сердца, способствует снижению риска развития ФП и соответственно кардиоэмболического инсульта [10]. Кроме того, антигипертензивная терапия уменьшает риск развития ИМ и опосредованно — частоту связанных с постинфарктными изменениями церебральных эмболий.

Таким образом, механизмы острых церебральных осложнений при АГ многочисленны и разнообразны. Многочисленные исследования по профилактике инсульта помогли создать доказательную основу для клинических рекомендаций, которые включают следующие стратегические направления [11]:

- модификация поведенческих ФР и лечение сахарного диабета (СД);
- антигипертензивная терапия;
- гиполипидемическая терапия;
- антитромботическая терапия;
- реконструктивные операции на магистральных артериях головы.

Предметом нашего внимания явилась оптимизация медикаментозной профилактики ИИ у больных АГ.

**Антигипертензивная терапия.** В рамках профилактики ССЗ антигипертензивная терапия является основой всех рекомендаций для пациентов с АГ. Польза длительной антигипертензивной терапии у больных молодого, среднего и пожилого возраста не вызывает сомнений [3, 11, 12]. Оценка степени снижения риска развития инсульта в результате гипотензивной терапии несколько варьирует от одного клинического исследования к другому, но в целом они показывают, что умеренное снижение АД (на 10–12/5–6 мм рт.ст.) приводит к уменьшению ОР развития инсульта на 30–40% [13]. В европейских Рекомендациях по лечению АГ (версия 2013 г.) у всех больных молодого и среднего возраста предложено считать целевым систолическое АД менее 140/90 мм рт.ст., а у больных СД — менее 140/85 мм рт.ст. [14]. У пациентов пожилого возраста, но моложе 80 лет, снижение систолического АД ниже 140 мм рт.ст. может быть целесообразным при хорошей переносимости терапии, однако целевой диапазон АД у пожилых лиц в среднем несколько выше [15].

Польза антигипертензивной терапии в основном определяется степенью снижения АД и существенно не зависит от выбора препарата определенной группы. В настоящее время нет оснований распределять препараты первого ряда в каком-либо порядке, так как все они обладают сопоставимой или близкой эффективностью в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Прогнозировать тип исхода у конкретного пациента невозможно, а любой препарат имеет как определенные преимущества, так и противопоказания к применению, которые и следует учитывать при выборе схемы терапии [14]. Тем не менее в ряде исследований были отмечены преимущества тех или иных групп антигипертензивных средств в отношении снижения риска развития инсульта.

Одним из крупных испытаний, в которых проводилось прямое сравнение антигипертензивных препаратов различных классов (амлодипин, лизиноприл и хлорталидон) и в качестве конечной точки был выбран инсульт, можно считать исследование ALLHAT

[16]. Было установлено, что частота первичной конечной точки (нефатальный ИМ и смерть от ишемической болезни сердца — ИБС) достоверно не различалась между тремя группами, как и риск смерти от любых причин, что подтвердило сопоставимую эффективность лизиноприла и амлодипина. В то же время амлодипин снижал риск развития инсульта в большей степени, чем лизиноприл и диуретик хлорталидон. Однако при этом наблюдалась различная редукция АД в группах сравнения, поэтому окончательно выявить церебропротективные эффекты, кроме тех, которые опосредованы снижением АД, весьма затруднительно.

Сравнению эффективности амлодипина и валсартана в отношении кардиальной заболеваемости и летальности у пациентов с АГ и высоким риском развития кардиальных осложнений было посвящено крупное испытание VALUE [17]. Первичной конечной точкой явился комбинированный показатель кардиальной заболеваемости и летальности, одной из вторичных конечных точек — фатальный и нефатальный инсульт. По результатам проспективного наблюдения (4,2 года) частота главного комбинированного исхода в двух группах сравнения в итоге не различалась. Частота развития инсультов при лечении амлодипином была несколько ниже, однако в этой группе контроль АД был лучше на протяжении всего периода наблюдения. Особенно существенные различия по АД и ОР первичных и вторичных конечных точек отмечены в течение первых 6 мес наблюдения. Было установлено, что лица с быстрым снижением АД имеют весомые преимущества по исходам. В частности, в группе амлодипина ОР комбинированного показателя кардиальных осложнений был ниже на 12% ( $p=0,01$ ), а инсульта — на 17% ( $p=0,031$ ). Обращала на себя внимание разная динамика снижения ОР развития инсульта и ИМ в группах наблюдения: снижение риска развития ИМ запаздывало по сравнению с риском развития инсульта почти на год [18].

Результаты исследования ASCOT-BPLA показали, что лечение АГ с использованием «новых» режимов терапии в большей степени снижает общую смертность и частоту развития ССО, включая инсульт, по сравнению с «традиционной» антигипертензивной терапией [19]. Пациенты были рандомизированы для лечения амлодипином (при необходимости в комбинации с периндоприлом) или ателололом (при необходимости в комбинации с бендрофлуметиазидом). Первичной конечной точкой считали несмертельный ИМ и смерть от ИБС. Одним из компонентов вторичной точки был инсульт. Исследование было прекращено досрочно ввиду значительного опережающего уменьшения общей смертности в группе больных, получавших амлодипин, где нормализация АД достигалась раньше. В этой же группе зарегистрировано снижение на 23% частоты развития инсульта ( $p=0,0007$ ).

По результатам исследований был сделан вывод, что у больных АГ быстрое достижение целевых уровней АД служит важнейшим фактором улучшения прогноза ССЗ. Еще раз подтверждено, что инсульты являются более зависимым от АД осложнением АГ, чем ИМ, и даже незначительные различия по уровню АД существенно влияют на церебральные исходы. Агрессивная стабильная ранняя нормализация повышенного АД, как считают исследователи, должна стать этической нормой последующих испытаний.

Можно назвать несколько возможных механизмов, определяющих высокую эффективность применения пролонгированных дигидропиридиновых антагонистов кальция для профилактики инсульта. Поскольку существует сильная связь между повышенным уровнем АД и риском развития инсульта, одним из протективных механизмов является выраженное гипотензивное

действие препаратов данного класса [20]. Эффективность применения антагонистов кальция также может быть обусловлена и их антисклеротическим действием. Так, в исследовании ELSA применение лацидипина по сравнению с ателололом приводило к статистически значимому уменьшению прогрессирования атеросклероза сонных артерий, причем антиатеросклеротическое действие лацидипина не было связано с гипотензивным эффектом [21]. И наконец, положительное действие пролонгированных антагонистов кальция может быть объяснено предупреждением повышения АД в ранние утренние часы.

**Антигеморрагическая терапия.** Первичная профилактика инсульта преимущественно основывается на применении ацетилсалициловой кислоты (АСК), эффективность которой изучалась в ряде крупных рандомизированных исследований, объединивших в общей сложности 55 580 человек (в основном мужчин) без ССЗ [22]. Было продемонстрировано достоверное снижение ОР развития ИМ на 32%. При этом не наблюдалось существенного влияния на частоту сосудистой смерти, риск развития несмертельного инсульта, ИИ, но отмечена тенденция к увеличению частоты геморрагического инсульта. Клиническое исследование WHS («Здоровье женщин») включило 39 876 женщин в возрасте 45 лет и старше, не имевших в анамнезе коронарного или цереброваскулярного заболевания, онкологической и другой тяжелой патологии [23]. Через 10 лет на фоне ежедневного приема АСК (100 мг/сут) не было отмечено снижения риска развития ИМ, но уменьшился ОР развития инсульта на 17%. Это произошло за счет 24% уменьшения риска развития ИИ на фоне аналогичного статистически значимого увеличения на 24% риска развития геморрагического инсульта. При дальнейшем анализе оказалось, что профилактическое действие АСК в отношении риска развития ИИ проявляется у женщин в возрасте 65 лет и старше при наличии АГ, гиперлипидемии, СД, а также при 10-летнем риске сердечно-сосудистой смерти не менее 10% [24]. Причина различной гендерной эффективности АСК, заключающейся в способности предупреждать ИМ у мужчин (но не у женщин) и инфаркт мозга у женщин (но не у мужчин), окончательно не установлена [25].

Таким образом, результаты перечисленных исследований свидетельствуют, что широкое использование АСК в рамках первичной профилактики является дискуссионным. Низкие дозы АСК (75–150 мг) могут быть полезными для мужчин старше 55 лет и женщин старше 65 лет в случае очень высокого риска, оцененного с помощью шкалы SCORE, т.е.  $\geq 10\%$  смертельных ССО в ближайшее десятилетие [11]. Целесообразность назначения других антиагрегантов как в виде монотерапии, так и в сочетании с АСК, для первичной профилактики в специально спланированных исследованиях не изучалась.

Терапия пероральными антикоагулянтами в комплексе мероприятий по профилактике инсульта рекомендуется пациентам с ФП, ревматическим митральным стенозом, механическим аортальным или митральным клапаном, с острым ИМ в сочетании с тромбозом ЛЖ, хронической систолической сердечной недостаточностью [26].

**Гиполипидемическая терапия (статины).** В последние десятилетия XX века в клиническую практику были внедрены статины. Один из первых мета-анализов по влиянию терапии статинами на риск развития ИИ/геморрагического инсульта был опубликован в 1997 г. и объединил данные 16 исследований с участием 29 000 пациентов, которые получали лечение статинами на протяжении в среднем около 3,3 года. Было установлено достоверное снижение ОР развития инсульта (независимо от

этиологии) на 29% наряду со снижением общей смертности на 22%. Снижение общей смертности было связано с убедительным снижением количества смертей от ССЗ на 28%, при этом не наблюдалось роста «несердечной» смертности [27]. Как в этом мета-анализе, так и в последующих не было отмечено увеличения смертности от онкологических заболеваний.

Гипотеза воспалительной теории прогрессирования атеросклероза и повышенного уровня С-реактивного белка (СРБ) как маркера этого процесса была положена в основу одного из исследований, посвященных эффективности статинов в первичной профилактике ССЗ. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании JUPITER участвовали клинически здоровые мужчины (в возрасте 50 лет и старше) и женщины (в возрасте 60 лет и старше), которые не имели ни ССЗ, ни выраженной гиперхолестеринемии (уровень ХС липопротеидов низкой плотности — ЛНП в среднем был ниже 3,4 ммоль/л), но характеризовались увеличением уровня СРБ до 2,0 мг/л и более [28]. После рандомизации участники получали розувастатин (20 мг/сут) или плацебо. В качестве первичного комбинированного исхода учитывали развитие нефатального ИМ, нефатального инсульта, госпитализацию в связи с нестабильной стенокардией, вмешательство по реваскуляризации артерий или документированную смерть вследствие ССЗ. В группе получавших розувастатин отмечено достоверное снижение частоты всех компонентов первичного комбинированного исхода. Так, частота развития нефатального ИМ уменьшилась на 65%, всех случаев ИМ — на 54%, нефатального инсульта и всех случаев инсульта — на 48% [28].

В одном из последних мета-анализов по первичной профилактике (19 исследований, 56 934 пациента) было показано, что лечение статинами сопровождается снижением общей смертности на 14%, фатальных и нефатальных ССО — на 27% и фатальных и нефатальных инсультов — на 22%. При этом увеличения риска развития геморрагического инсульта не отмечено [29].

Основное значение в предупреждении инсульта при лечении статинами имеет, по-видимому, замедление прогрессирования атеросклероза в артериях, кровоснабжающих головной мозг. Этот факт был доказан в наблюдениях, основанных на повторных ультразвуковых исследованиях сонных артерий. Использование статинов почти в 2 раза уменьшает потребность в каротидной эндартерэктомии, поскольку замедляет прогрессирование и стабилизирует атеросклеротическую бляшку [30]. Кроме прочего, отмечаются улучшение функции эндотелия, уменьшение агрегации тромбоцитов. Несомненно, значение имеет и противовоспалительный эффект статинов, поскольку в патогенезе и прогрессировании атеросклероза важная роль отводится процессам воспаления.

Начало гиполипидемической терапии в рамках первичной профилактики ИИ у лиц без ССЗ, СД и документированного атеросклероза напрямую зависит от риска, рассчитанного по шкалам SCORE, ASCVD [31], а также уровня ХС ЛНП. Гиполипидемическая терапия рекомендована пациентам, имеющим 10-летний риск сердечно-сосудистой смерти  $\geq 5\%$  (SCORE) или ССЗ  $\geq 7,5\%$  (ASCVD), а также с выраженной гиперхолестеринемией (ХС ЛНП  $\geq 4,9$  ммоль/л) [27, 32].

**Оптимизация медикаментозной профилактики инсульта при АГ.** Эффективная антигипертензивная терапия приводит к значительному снижению смертности от ССЗ и частоты развития других неблагоприятных исходов, однако добиться адекватного контроля АД удается не у всех пациентов, что нередко связано с низкой приверженностью к лечению. Причины недостаточного строгого выполнения рекомендаций врача разнообразны и включают низкую доступность медицинской помощи, высокую

стоимость лекарственных средств, недостаточный уровень образования, бессимптомное течение заболевания и др. [33]. Большое значение имеет неудобство схемы терапии, в том числе необходимость принимать большое количество таблеток. Установлено, что назначение каждого дополнительного препарата для лечения ССЗ ассоциируется с ухудшением приверженности к терапии [34]. Однако для эффективного лечения АГ у пациентов с высоким риском развития ССЗ требуется назначение как минимум 2 препаратов, обладающих разными механизмами действия. Если целевой уровень АД не достигнут, несмотря на применение 2 препаратов с тщательной коррекцией дозы каждого из них, необходимо добавить третий препарат [14]. Одним из подходов к решению проблемы низкой приверженности является упрощение схемы терапии путем применения препаратов длительного действия, которые можно назначать 1 раз в сутки, а также комбинированных препаратов, содержащих 2–3 лекарственных средства [35]. Использование фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов позволило значительно улучшить приверженность к антигипертензивной терапии и ее результаты [35, 36]. Применение комбинированных препаратов рекомендовано в руководстве Европейского общества по изучению артериальной гипертонии и Европейского общества кардиологов [14].

В последние десятилетия обсуждается возможность применения более сложных фиксированных комбинаций (так называемые политаблетки, или *polypills*), в состав которых входят не только антигипертензивные препараты, но и средства для коррекции других ФР. Было предположено, что применение «политаблеток», содержащих 3 антигипертензивных препарата в низких дозах, статин и АСК, у всех лиц, достигших 55-летнего возраста, позволит снизить частоту развития ИБС на 88% и инсульта на 80% [37]. Однако, как указывалось выше, широкое использование АСК в рамках первичной профилактики является дискуссионным, может увеличить риск кровотечений и нивелировать пользу от назначения антигипертензивной и липидснижающей терапии. АСК целесообразно применять у больных АГ, сочетающейся с ИБС, перенесенным ИИ, со сниженной функцией почек или высоким риском развития ССО при условии адекватного контроля АД. В то же время назначение АСК не рекомендуется больным АГ с низким и средним риском развития ССО [14].

С позиций снижения общего риска развития ССО одними из наиболее востребованных могут быть фиксированные комбинации антигипертензивных и гиполипидемических средств, исходя из того, что АГ и дислипидемия относятся к числу наиболее распространенных в популяции состояний, часто сочетающихся друг с другом [38]. Целесообразность комбинированной терапии антигипертензивным препаратом и статином была продемонстрирована в исследовании ASCOT [19]. Примерно у 1000 пациентов имела гиперхолестеринемия, и в этой выборке (ASCOT-LLA) была сопоставлена эффективность антигипертензивной терапии в сочетании с аторвастатином 10 мг или плацебо в профилактике коронарных и цереброваскулярных осложнений [39]. С учетом явных преимуществ статина перед плацебо, которые проявились уже в течение 1 года наблюдения, исследование было прекращено досрочно. Лечение аторвастатином на фоне адекватной антигипертензивной терапии и достижения целевых уровней АД привело к достоверному дополнительному снижению риска развития коронарных осложнений, фатального и нефатального инсульта и любых ССО.

Обеспечить приверженность к гиполипидемической терапии еще труднее, чем к антигипертензивной, поэтому включение

статины в состав комбинированного препарата может улучшить приверженность к приему лекарственных средств. Повысить эффективность лечения дислипидемии можно путем не только увеличения доз статинов, но и широкого применения более активных статинов, таких как розувастатин и аторвастатин. В России в 2015 г. был зарегистрирован препарат эквамер, представляющий собой комбинацию лизиноприла, амлодипина и розувастатина [38]. Лизиноприл и амлодипин не только образуют рациональную комбинацию и хорошо исследованы в клинических испытаниях, но и оказывают длительный (более 24 ч) терапевтический эффект, поэтому их назначают 1 раз в сутки [35]. Розувастатин обладает самой высокой активностью (в расчете на 1 мг дозы) среди зарегистрированных в России гиполипидемических средств. Эквамер (лизиноприл/амлодипин/розувастатин) выпускается в различных дозах, соответственно 10/5/10 мг, 10/5/20 мг, 20/10/10 мг и 20/10/20 мг, поэтому при необходимости увеличения дозировки одного из компонентов эквамера можно перейти на прием другой формы препарата. Подбор и коррекция дозировок эквамера в зависимости от достигнутых значений АД и ХС продемонстрирована на рисунке (см. цветную вклейку).

Эффективность терапии эквамером была изучена в России в открытом наблюдательном исследовании ТРИУМВИРАТ у 1165 больных АГ в сочетании с гиперхолестеринемией [40]. Стартовые дозы лизиноприла и амлодипина выбирали с учетом степени АГ и ранее получаемого лечения с дальнейшей коррекцией. Доза розувастатина примерно у 50% больных составила 10 мг, у оставшихся пациентов — 20 мг. В результате лечения через 3 мес целевое АД (<140/90 мм рт.ст.) достигнуто у 80% пациентов, а снижение концентрации ХС ЛНП составило 38–50% в соответствии с дозировкой розувастатина. Переносимость комбинированной терапии была хорошей. Лечение было прекращено досрочно по разным причинам всего у 2,6% больных [40]. Сходные результаты были получены в открытом исследовании, проводимом в Венгрии. Лечение лизиноприлом, амлодипином и розувастатином пациентов с АГ и дислипидемией, относившихся к группе высокого или очень высокого риска, продолжалось полгода. На фоне терапии целевое АД достигнуто у 91% больных. У 89% пациентов отмечено значительное снижение уровня ХС ЛНП — до 2,5 ммоль/л и ниже. Частота нежелательных эффектов была низкой [41]. Кроме прочего, лечение амлодипином, лизиноприлом и розувастатином эффективно и безопасно у пациентов с АГ и метаболическим синдромом, так как не только позволяет нормализовать АД и уменьшить выраженность атерогенной дислипидемии, но и не усугубляет проявления стеатоза печени [42].

## Заключение

Основой предупреждения сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией является обязательное долгосрочное соблюдение рекомендаций, базирующихся на данных доказательной медицины, что должно поддерживаться и контролироваться амбулаторным звеном здравоохранения. В настоящее время общепризнанна концепция, рассматривающая ишемический инсульт не как ишемическую болезнь головного мозга, а как синдром поражения головного мозга, являющийся, по существу, исходом различных заболеваний сосудов, сердца или крови. Оптимальная стратегия с применением антитромботических, антигипертензивных и гиполипидемических препаратов в сочетании с рациональной диетой и физической активностью может предотвратить

большинство кардиоваскулярных осложнений у пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений [43]. Однако подходы к оптимизации медикаментозной терапии должны заключаться не только в рациональных рекомендациях, но и в неукоснительном их соблюдении. Применение

фиксированных комбинированных препаратов, содержащих антигипертензивные и гиполипидемические средства, значительно увеличивает приверженность терапии, что обосновывает широкое применение данной комбинации в клинической практике у лиц с артериальной гипертензией.

#### Сведения об авторах:

**ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва**

Лаборатория кардионеврологии 2-го неврологического отделения

Фонякин А.В. – д.м.н., проф., руков. лаборатории.

Гераскина Л.А. – д.м.н., вед.н.с. лаборатории.

E-mail: fonyakin@mail.ru

Information about the author:

**Research Center of Neurology, Moscow**

Laboratory kardioneurologii 2-nd Neurology

Fonyakin A.V. – MD.

E-mail: fonyakin@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

- Suslina Z.A. Cerebrovascular diseases: results and perspectives. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2007;1:10–16. Russian (Суслина З.А. Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007;1:10–16).
- Piradov M.A. Intensive therapy of stroke: a look at the problem. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2007;1:17–22. Russian (Пирадов М.А. Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007;1:17–22.)
- Diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines (fourth revision). Moscow, 2010. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Четвертый пересмотр. М., 2010).
- Suslina Z.A., Geraskina L.A., Fonyakin A.V. Topical issues and rational approach to the treatment of hypertension in vascular pathology of the brain. *Cardiovascular therapy and prevention* 2005;3:1:82–87. Russian (Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Актуальные вопросы и рациональный подход к лечению артериальной гипертензии при сосудистой патологии мозга. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2005;3:1:82–87).
- Fonyakin A.V., Mashin V.V., Geraskina L.A., Mashin V.V. Cardiogenic encephalopathy. Risk factors and approaches to therapy. *Consilium Medicum* 2012;2:5–9. Russian (Фонякин А.В., Машин В.В., Гераскина Л.А., Машин В.В. Кардиогенная энцефалопатия. Факторы риска и подходы к терапии. *Consilium Medicum* 2012;2:5–9).
- Vereshchagin N.V., Morgunov V.S., Gulevskaya T.S. The pathology of the brain in atherosclerosis and hypertension. Moscow, 1997: 228 p. Russian (Верещагин Н.В., Моргунов В.С., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: 1997; 228 с.).
- Chazova I.E., Zhernakova J.V., Oschepkova E.V., Shalnova S.A., Yarovaia E.B., Conradi S.A., Boytsov S.A. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in the Russian population of patients with hypertension. *Cardiology* 2014;10:4–12. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Ярова Е.Б., Конради А.О., Бойцов С.А. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2014;10:4–12).
- Fonyakin A.V., Geraskina L.A., Suslina Z.A. Stratification causes of cardioembolic stroke. *Journal of Neurology* 2002;2:8–11. Russian (Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Стратификация причин кардиоэмболического инсульта. *Неврологический журнал* 2002;2:8–11).
- Kuznetsov A.L., Fonyakin A.V., Suslina Z.A. Microcerebral embolism and focal brain lesions in cardioembolic stroke. *Journal of Neurology* 2002;3:10–12. Russian (Кузнецов А.Л., Фонякин А.В., Суслина З.А. Микроцеребральная эмболия и очаговое поражение головного мозга при кардиоэмболическом инсульте. *Неврологический журнал* 2002;3:10–12).
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers G., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L.H., Nieminen M.S., Omvik P., Oparil S., Wedel H.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995–1003.
- The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457–507.
- Staessen J.A., Wang J.G., Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305–1315.
- Neal B., MacMahon S., Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2000;356:1955–1964.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Hypertension* 2013;31:1281–1357.
- Gradman A.H. Optimal blood pressure targets in older adults. How low is low enough? *J Am Coll Cardiol* 2014;64:794–796.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.
- Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., Brunner H.R., Ekman S., Hansson L., Hua T., Laragh J., McInnes G.T., Mitchell L., Plat F., Schork A., Smith B., Zanchetti A.; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004;363:2022–2031.
- Zanchetti A., Julius S., Kjeldsen S.E., McInnes G., Hua T., Weber M., Laragh J.H., Plat F., Battagay E., Calvo-Vargas C., Cieślinski A., Degaute J.P., Holwerda N.J., Kobalava J., Pedersen O.L., Rudyatmoko F.P., Siamopoulos K.C., Störset Ö.

- Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan or amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24:2163–2168.
19. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H., Beevers D.G., Caulfield M., Collins R., Kjeldsen S.E., Kristinsson A., McInnes G.T., Mehlsen J., Nieminen M., O'Brien E., Ostergren J.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
  20. Staessen J., Wang J.G., Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials. *Am J Hypertens* 2002;15:85S–93S.
  21. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M., Neiss A., Mancia G., Dal Palù C., Hansson L., Magnani B., Rahn K.H., Reid J.L., Rodicio J., Safar M., Eckes L., Rizzini P.; European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422–2427.
  22. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89–95.
  23. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M., Gordon D., Gaziano J.M., Manson J.E., Hennekens C.H., Buring J.E. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–1304.
  24. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
  25. Berger J.C., Roncaglioni M.C., Avanzini F., Pangrazzi I., Tognoni G., Brown D.L. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306–313.
  26. Meschia J.F., Bushnell Ch., Boden-Albata B. Braun L.T., Bravata D.M., Chaturvedi S., Creager M.A., Eckel R.H., Elkind M.S.V., Fornage M., Goldstein L.B., Greenberg S.M., Horvath S.E., Iadecola C., Jauch E.C., Moore W.S., Wilson J.A. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:3754–3832.
  27. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1–45.
  28. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H., Genest J., Gotto A., Kastelein J.P., Koenig W., Libby P., Lorenzatti A.J., MacFadyen J.G., Nordestgaard B.G., Sheperd J., Willerson J.T., Glynn R.J. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
  29. Susekov A.V., Blokhin A.B., Luginova S.G., Solov'eva E.Yu., Maltseva N.V., Tarasova O.E., Kukharchuk V.V. Statin drugs in the prevention of ischemic stroke. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013;9:409–416. Russian (Сусеков А.В., Блохин А.Б., Лугинова З.Г., Соловьёва Е.Ю., Мальцева Н.В., Тарасова О.Е., Кухарчук В.В. Статины в профилактике ишемического инсульта. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9:409–416).
  30. Amarenco P., Labreuche J., Lavalée P., Touboul P.-J. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902–2909.
  31. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S49–S73.
  32. Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V review. Moscow; 2012: 50 p. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. М.; 2012:50 с.).
  33. Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A., Tierce J.C., Collins S.R. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005;165:1147–1152.
  34. Kulkarni S.P., Alexander K.P., Lytle B., Heiss G., Peterson E.D. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J* 2006;151: 185–191.
  35. Gleser M.G., Vygodin V.A., Avakyan A.A., Prokof'eva E.B. on behalf of the participants. The results of the Russian program experts (post-marketing surveillance of the effectiveness and impact of the drug on the Equator the quality of life in patients with hypertension in outpatients). *Kardiologiya* 2014;3:15–22. Russian (Глезер М.Г., Выгодин В.А., Авакян А.А., Прокофьева Е.Б. от лица участников исследования. Результаты российской программы ЭКСПЕРТ (постмаркетинговое наблюдение за эффективностью и влиянием препарата Экватор на качество жизни у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике). *Кардиология* 2014;3:15–22).
  36. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combination of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55(2):399–407.
  37. Wald N., Law M. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419–1424.
  38. Moiseev S.V. The fixed combination lisinopril/amlodipine/rosuvastatin in the treatment of hypertension, combined with dyslipidemia. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2015;5:69–74. Russian (Моисеев С.В. Фиксированная комбинация лизиноприла/амлодипина/розувастатина в лечении артериальной гипертензии, сочетающейся с дислипидемией. *Клиническая фармакология и терапия* 2015; 5:69–74).
  39. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., Wedel H., Beevers D.G., Caulfield M. et al. ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertension patients who have average or low-than-average cholesterol concentration in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
  40. Karpov Yu.A., Lyalina S.V. on behalf of the participants. Study TRIUMVIRATE: reducing the risk of cardiovascular events in hypertensive patients using triple combination antihypertensive and lipid-lowering drugs. *Cardiology* 2015;9:10–15. Russian (Карпов Ю.А., Лялина С.В. от имени участников исследования. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. *Кардиология* 2015; 9:10–15).
  41. Balazs G., Attila K., Gabor H., Zsolt S. Efficacy and safety of the combination of antihypertensive and lipid lowering lisinopril/amlodipin and rosuvastatin treatment in high and very high cardiovascular risk patients. *Cardiologia Hungarica* 2015;45:71.
  42. Baranova E.I., Berezina A.V., Melioranskaya E.I., Polyakova E.A. Safety and Efficacy of Amlodipine, Lisinopril and Rosuvastatin therapy in patients with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Kardiologiya* 2005;55(10):68–75. Russian (Баранова Е.И., Березина А.В., Мелиоранская Е.И., Полякова Е.А. Эффективность и безопасность амлодипина, лизиноприла и розувастатина у пациентов с метаболическим синдромом и стеатозом печени. *Кардиология* 2015;55(10):68–75).
  43. Hackman D.G., Spence J.D. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke. A quantitative modeling study. *Stroke* 2007;38:1881–1885.

Поступила 03.12.15 (Received 03.12.15)

## Диагностические возможности спекл-трекинг эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.79-84>

П.И. МЕДВЕДЕВ, М.Н. АЛЕХИН, Б.А. СИДОРЕНКО

ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва

Контактная информация: Медведев П.И. E-mail: [pavelmedvedev88@mail.ru](mailto:pavelmedvedev88@mail.ru)

Обзор посвящен достоинствам и недостаткам нового метода исследования функции сердца — спекл-трекинг (speckle tracking) эхокардиографии (ЭхоКГ). Спекл-трекинг ЭхоКГ представляет собой недоплеровскую оценку механики сердца на основе анализа траектории движения (tracking) экзогенных участков (speckle) в последовательных кадрах серошкального двухмерного сканирования. Спекл-трекинг ЭхоКГ является перспективным методом, позволяющим регистрировать нарушения как глобального, так и регионального сократительного движения миокарда левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: спекл-трекинг эхокардиография, ишемическая болезнь сердца, продольная деформация миокарда.

## Diagnostic Possibilities of Speckle-Tracking Echocardiography in Patients With Ischemic Heart Disease

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.79-84>

P.I. MEDVEDEV, M.N. ALEKHIN, B.A. SIDORENKO

Central State Medical Academy, President Management Department RF, Moscow, Russia

Contact information: Medvedev P.I. E-mail: [pavelmedvedev88@mail.ru](mailto:pavelmedvedev88@mail.ru)

The review is devoted to merits and demerits of a new method of assessment of condition of the heart — speckle-tracking echocardiography. Speckle-tracking echocardiography is a perspective method allowing to register disorders of both global and regional contractile motion of left ventricular myocardium in patients with ischemic heart disease.

Key words: speckle-tracking echocardiography; ischemic heart disease; longitudinal myocardial deformation.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет является главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) играют решающую роль в эволюции общей смертности в России. В 2013 г. смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации составила 53,2% в общей структуре смертности. Из них около половины приходится на смертность от ИБС. В странах Западной Европы, США, Канаде, Австралии в течение последних десятилетий происходит устойчивое снижение смертности от ИБС. В России сердечно-сосудистая смертность значительно выше, однако за последние 2—3 года наметилась тенденция к ее стабилизации. Частота развития стенокардии резко увеличивается с возрастом: у женщин — с 0,1—1% в возрасте 45—54 лет до 10—15% в возрасте 65—74 лет; у мужчин — с 2—5% в возрасте 45—54 лет до 10—20% в возрасте 65—74 лет. В большинстве европейских стран распространенность стенокардии составляет от 20 тыс. до 40 тыс. на 1 млн населения [1].

Двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) на данный момент является наиболее распространенным методом неинвазивной оценки функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных с поражением коронарных артерий (КА) сердца. Тем не менее визуальная оценка и интерпретация экскурсии эндокарда и утолщения миокарда достаточно субъективны и зависят от опыта исследователя [2].

У больных ИБС может наблюдаться ряд изменений в структуре и функции сердца, таких как нарушение глобальной

сократимости различной степени выраженности, локальные нарушения сократительной функции (гипокинезия, акинезия, дискинезия), уменьшение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, увеличение конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ. Определение данных параметров является обязательным для пациентов с ССЗ. Однако доказано, что ФВ ЛЖ не всегда точно отражает сократимость ЛЖ, так как данный параметр зависит от объемов, пре- и посленагрузки, частоты сокращений сердца и функции клапанов.

Введение в широкую практику новых методик ультразвукового исследования сердца с более качественной визуализацией — следующий очевидный логический шаг в развитии кардиологии. В XXI веке наиболее признанной моделью является концепция спиральной организации миокарда, предложенная F. Torrent-Guasp. Согласно последней, миокард составляет единство двух спиралевидных слоев волокон, где внутренний (субэндокардиальный) слой продольных волокон формирует закрученную правостороннюю спираль, а внешний (субэпикардиальный) — закрученную левостороннюю [3, 4]. Внешние пучки волокон по мере углубления в стенку ЛЖ сердца постепенно изменяют угол наклона, и на уровне середины стенки их ход становится циркулярным с углом наклона 0 градусов. Внутренние пучки волокон идут в виде спирали обратного хода по отношению к внешним пучкам [5, 6].

Для понимания сокращения сердца следует учитывать следующие анатомические особенности [7]:

1. Верхушка сердца принадлежит ЛЖ. Она состоит только из субэндо- и субэпикардиальных волокон, которые и формируют винтовой ход вокруг центрального туннеля верхушки («vortex cordis»).

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiia 2016; 2: 79—84

2. В базальных отделах ЛЖ (уровень отверстия митрального клапана) имеется винтовой след постепенного перехода волокон миокарда по направлению «снаружи — внутрь миокарда» в области свободных стенок ЛЖ. Часть волокон беспрепятственно проходит к фиброному кольцу митрального клапана.

3. После рассечения дополнительной группы волокон апикальной части свободной стенки правого желудочка (ПЖ) при расширении правого фиброзного кольца виден винтовой след перехода субэпикардиальных волокон в субэндокардиальные. Рассечения миокарда демонстрируют особенности хода волокон в основании и у верхушки сердца. Волокна отличаются разнонаправленностью винтового хода от эпикарда к эндокарду.

4. Винтовое направление и плавный переход субэпикардиальных волокон в субэндокардиальные прослеживаются в области трикуспидального отверстия, основания ПЖ и свободной стенки ПЖ.

Движение сердца происходит таким образом, что во время систолы ЛЖ осуществляется ротация верхушки против часовой стрелки, а базальных отделов — по часовой стрелке. Это обуславливает спиралеподобное движение сердечной мышцы. В период ранней диастолы быстро происходит раскручивание, которое ассоциируется с восстановлением сил, израсходованных во время систолы, и способствует диастолическому наполнению [8]. Вообще биомеханика продольной сократимости является наиболее уязвимым звеном ЛЖ, поэтому предполагается, что ее изучение у конкретного больного может быть высокочувствительным маркером возникновения заболевания. При сохраненной функции циркулярных и продольных волокон субэпикардиального слоя циркулярное укорочение и закручивание ЛЖ остаются нормальными, а значит, ФВ — неизменной. Предположительно, уже на раннем этапе болезни может нарушаться ранний диастолический компонент продольной биомеханики, в обеспечении которого активное участие принимают субэндокардиальные волокна. Следствием этого будет снижение или задержка раскрутки ЛЖ, что способствует повышению давления наполнения ЛЖ, а следовательно, диастолической дисфункции. В то же время острое трансмуральное повреждение миокарда или прогрессирование хронического заболевания может способствовать вовлечению в патологический процесс циркулярных и продольных волокон субэпикардиального слоя, в результате чего происходят изменения циркулярного укорочения и скручивания, что, в конце концов, приводит к снижению ФВ ЛЖ [9, 10].

Предполагается, что изучение роли различных слоев волокон в обеспечении систолической и диастолической функции позволит определить глубину поражения миокарда, даст новый подход к диагностике дисфункции ЛЖ. С учетом указанной концепции и развития ультразвуковых технологий очевидной является разработка новых методик ультразвукового исследования сердца, одной из которых является спекл-трекинг (speckle tracking) ЭхоКГ. Спекл-трекинг ЭхоКГ представляет собой недоплеровскую оценку механики сердца на основе анализа траектории движения (tracking) эхогенных участков (speckle) в последовательных кадрах серошкального двухмерного сканирования.

Спекл-трекинг ЭхоКГ (speckle — пятно, метка, tracking — отслеживание) — современная эффективная методика оценки глобальной и локальной кинетики и деформации миокарда [11]. В отличие от традиционной ЭхоКГ данная методика

базируется на оценке сократительной функции ЛЖ на основе векторного анализа деформации миокарда и позволяет избежать погрешностей, свойственных тканевой доплер-ЭхоКГ.

Принцип технологии спекл-трекинг ЭхоКГ заключается в том, что двухмерное изображение анализируется как совокупность отдельных пикселей. Комбинация пикселей серой шкалы каждого из сегментов уникальна, что позволяет отслеживать перемещение выбранных участков структур миокарда на протяжении кардиоцикла [12—14]. Система анализирует любые точки и сегменты миокарда, выбранные оператором (на уровне эндокарда, миокарда, эпикарда). Полученные данные после обработки с помощью компьютерного программного обеспечения представляются графически: кривые, цветная шкала, таблицы и векторы [15—19]. Техника вычисления деформации по двухмерному изображению значительно проще, чем при использовании тканевой доплер-ЭхоКГ, поскольку при этом отсутствуют ограничения, связанные с параллельностью движения объекта и ультразвукового луча. Для вычислений достаточно одного кардиоцикла, поскольку ультразвуковые изображения обрабатываются по записям.

Для анализа изображения спекл-трекинг ЭхоКГ используют параметры, которые можно условно разделить на 2 группы: показатели движения и показатели деформации [20]. Эти, на первый взгляд, подобные процессы имеют принципиальные различия [21]. Если объект движется без изменения своей формы, это называется смещением. Если же отдельные части объекта двигаются с разной скоростью, то он меняет свою форму. Такой вид движения называют деформацией (strain). Производными от этих показателей являются скорость смещения и скорость деформации (strain rate).

Учитывая, что изменение положения точек базального сегмента межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ производится в проекции по длинной оси, полученная деформация является продольной, и именно она обычно используется в практике.

Подобно продольной деформации для практического применения можно выделять 3 разновидности циркулярной деформации в зависимости от анализируемой территории: сегментарная, средняя (средние величины для сегментов, образующих срез), глобальная (средние величины для трех сечений — базального, среднего и апикального).

Одной из важных составляющих в компенсации функции ЛЖ является ротация базальных отделов и верхушки ЛЖ. В норме ротация осуществляется в разных направлениях. Основание желудочка движется по часовой стрелке, а верхушка — в противоположном направлении (против часовой стрелки). Такое движение принято называть скручиванием, или твистом, и этот показатель измеряется в градусах.

Несмотря на перечисленные значительные диагностические возможности метода, следует указать также на его ограничения [22]: высокие требования к качеству изображения (необходимость высокой частоты кадров и низкого уровня шумов); высокая чувствительность к дыхательным движениям и артефактам изображения; точность отслеживания эхогенных участков, или спеклов в поперечном направлении ниже, чем в продольном; референтные значения показателей спекл-трекинг ЭхоКГ отличаются у разных производителей ультразвукового оборудования.

Последние исследования предполагают полезность использования спекл-трекинг ЭхоКГ при артериальной гипертензии [23],

инфаркте миокарда (ИМ) [24], диссинхронии [25, 26], а также при ряде других патологических состояний миокарда. Недавно разработанное автоматизированное отображение функции расширяет потенциал оценки нарушения подвижности миокарда ЛЖ. Данный алгоритм неинвазивно отслеживает и анализирует продольную систолическую сократимость миокарда при спекл-трекинг ЭхоКГ и предоставляет полученную информацию, основанную на сегментарной оценке деформации стенки ЛЖ. Ожидается, что алгоритм будет полезным для ведения конкретного пациента, так как выполняется в полуавтоматическом режиме по упрощенной процедуре и обладает высокой воспроизводимостью [27].

В настоящее время во многих исследованиях показана эффективность применения методики спекл-трекинг ЭхоКГ для диагностики поражения КА сердца.

В статье К. Kusunose и соавт. [28] сообщается о сравнении анализа локальной сократимости миокарда ЛЖ методом спекл-трекинг ЭхоКГ с визуальной оценкой при ЭхоКГ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Сегментный анализ продольной систолической деформации миокарда был выполнен у 60 пациентов с ИМ и у 58 пациентов контрольной группы. Утолщение стенки было измерено при ПЭТ у 20 пациентов с ИМ. Это исследование продемонстрировало тесную корреляцию и достоверность анализа полученных данных при автоматизированной оценке функции миокарда не только с визуальной оценкой, но и с данными, полученными при помощи ПЭТ. ROC-анализ выявил, что величина продольной систолической деформации миокарда, равная -11%, идентифицирует гипокинетические сегменты миокарда. Общая точность при оценке подвижности стенки методом спекл-трекинг ЭхоКГ составила 96,8% при сравнении с визуальной оценкой. Коэффициент корреляции между продольной сократимостью и подвижностью стенки составил 0,65 в 340 сегментах.

В исследовании М. Anwar и соавт. [29] по оценке точности двухмерной спекл-трекинг ЭхоКГ в выявлении значимого коронарного стеноза доказывалось преимущество сегментарной продольной сократимости миокарда по сравнению с визуальной оценкой под контролем коронарографии (КГ). Исследование включало 25 пациентов, которым была проведена КГ. В сумме число сегментов миокарда ЛЖ у всех больных, которые были обследованы методами стандартной и спекл-трекинг ЭхоКГ, составило 425. Из них зарегистрировано 163 сегмента ишемизированного миокарда по стандартной методике при визуальной оценке и 214 ишемизированных сегментов при спекл-трекинг ЭхоКГ. При сопоставлении с данными КГ общая чувствительность, специфичность и точность для визуального анализа и спекл-трекинг ЭхоКГ составили 56%, 88,2 и 60% по сравнению с 68%, 77 и 81,8% соответственно. На основании этого можно сделать заключение, что сегментарная продольная деформация миокарда ЛЖ точнее в выявлении ишемизированных сегментов, чем при визуальной оценке.

В исследовании J.O. Choi и соавт. [30] приведена возможность прогнозировать поражение КА сердца различной степени тяжести при отсутствии нарушений сократимости при визуальном анализе миокарда. Были обследованы 108 пациентов, которым были проведены КГ и ЭхоКГ. Пациенты были разделены на группы: с высоким риском при поражении левой КА и при трехсосудистом поражении ( $n=38$ ); с низким риском при одно- и двухсосудистом поражении ( $n=28$ ); контрольная группа без поражения КА. Были

получены данные по продольной систолической деформации миокарда ЛЖ у 96 (89%) пациентов. Ни в одном из случаев не было зарегистрировано нарушений подвижности стенки при стандартной ЭхоКГ по типу гипо-, дис- и акинезии. Значения продольной деформации были значительно снижены в средних и базальных сегментах у группы с высоким риском. В результате ROC-анализа была продемонстрирована способность эффективно обнаруживать значимое поражение КА с помощью продольной систолической деформации даже при отсутствии нарушений подвижности стенки миокарда.

Следует отметить и работу К. Munk и соавт. [31]. Целью данной работы было сравнение эффективности глобальной продольной деформации в оценке размеров ИМ по сравнению с традиционными параметрами ЭхоКГ, такими как ФВ ЛЖ, нарушение подвижности стенки миокарда и конечного систолического объема ЛЖ. Исследование включало 227 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, которым была проведена ЭхоКГ на 1-й и 30-й дни и сцинтиграфия миокарда на 30-й день для определения размера ИМ. Множественный линейный регрессионный анализ показал, что глобальная продольная сократимость в 1-й день исследования содержит больше дополнительной информации о конечном размере ИМ, чем стандартные эхокардиографические показатели систолической функции (для всех моделей  $p<0,001$ ). Подобная информация может представлять ценность в отношении прогноза о конечном размере ИМ для каждого индивидуального случая.

Заслуживает внимания работа Y. Wang и соавт. [32], в которой у пациентов с феноменом замедленного потока крови в КА оценивают систолическую и диастолическую функции ПЖ и ЛЖ при помощи спекл-трекинг ЭхоКГ. Данный феномен наблюдался у 1—7% пациентов при нормальном или удовлетворительном состоянии структуры КА по результатам КГ. Клинически феномен проявляется в виде характерных ангинозных болей в грудной клетке. Этиология и патогенез феномена до сих пор до конца не исследованы. Ранее предпринимались попытки оценить влияние этого феномена на функцию ПЖ и ЛЖ сердца при помощи тканевой доплерографии, в результате чего было доказано снижение диастолической и систолической функции миокарда ЛЖ. В этой работе изучалась деформация миокарда с помощью спекл-трекинг ЭхоКГ. За 3-летний период из 4328 пациентов, которым была проведена КГ, были отобраны 108 пациентов с нормальными или умеренно (<40%) стенозированными КА с подтвержденным диагнозом феномена замедленного кровотока в КА. ЭхоКГ проводили в пределах 72 ч после КГ. В результате исследования было обнаружено снижение систолической и диастолической функций ЛЖ, а также снижение диастолической функции ПЖ при неизменной систолической функции ПЖ. Уровень снижения диастолической функции ЛЖ и ПЖ сходен с подобными показателями при тканевой доплерографии.

В исследовании, проведенное S. Hoffmann и соавт. (2012), были включены 296 пациентов с подозрением на стабильную форму стенокардии напряжения. Всем пациентам проводилась двухмерная ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда, проба с физической нагрузкой и КГ. Выявлено, что у пациентов со стенозированием одной из КА более 70% определяется снижение глобальной продольной пиковой деформации миокарда ( $17,1\pm 2,5\%$  по сравнению с  $18,2\pm 2,6\%$ ;  $p<0,001$ ).

Таким образом, достоверно показано, что у пациентов со стабильной стенокардией напряжения глобальная систолическая продольная деформация миокарда является независимым предиктором ИБС, кроме того, учитывая, в каких сегментах снижается продольная деформация, можно определить в бассейне какой КА имеется стеноз [33].

Следует отметить сравнительно недавно проведенное исследование по определению диагностического потенциала спекл-трекинг ЭхоКГ у пациентов с обструктивным поражением КА на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа. Глобальная и локальная продольная деформация миокарда ЛЖ была определена у 143 пациентов, которым были выполнены ЭхоКГ и КГ. При обструктивном стенозе КА (>75%) глобальная продольная деформация у пациентов с СД был значительно ниже, чем у пациентов без СД ( $16,65 \pm 2,29$  и  $17,32 \pm 2,37\%$  соответственно;  $p < 0,05$ ). ROC-анализ показал, что значение глобальной продольной систолической деформации менее  $-18,35\%$  позволяет выявлять обструкцию КА у пациентов без СД с чувствительностью  $78,8\%$  и специфичностью  $77,5\%$ . У пациентов с СД значение глобальной продольной систолической деформации миокарда ЛЖ менее  $-17,5\%$ , позволяет выявлять обструкцию КА с чувствительностью  $61,1\%$  и специфичностью  $52,9\%$ . В результате данного исследования автор выделяет несколько фактов: у пациентов с СД показатели глобальной и продольной деформации ниже, чем у пациентов без СД, следовательно, СД может влиять непосредственно на деформацию; у больных СД с обструкцией КА сократимость миокарда ЛЖ более низкая, чем у пациентов с каким-либо одним заболеванием. Приводится предложение классифицировать пациентов, которым будет выполняться спекл-трекинг ЭхоКГ, на группы с СД и без него, чтобы обеспечить максимальную эффективность диагностического процесса [34].

Опыт применения спекл-трекинг ЭхоКГ продолжает накапливаться, о чем свидетельствует недавно опубликованная отечественная статья [35] по особенностям деформации миокарда ЛЖ у пациентов с ИБС. В исследование были включены 30 пациентов с ИБС, контрольную группу составили 20 здоровых индивидуумов. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — 15 человек без ИМ в анамнезе, 2-я — 15 человек, перенесших ИМ. По ряду гемодинамических параметров пациенты обеих групп были сопоставимы. У большинства больных имелось нарушение диастолической функции ЛЖ по гипертрофическому типу. Согласно полученным данным, глобальная продольная деформация в группе пациентов, перенесших ИМ, была существенно ниже (на  $25\%$ ), чем в контрольной группе. В группе без ИМ соответствующие различия составили  $7\%$ . Скорость деформации практически не отличалась у больных ИБС без ИМ и здоровых, во 2-й группе была на  $23\%$  ниже, чем в контрольной группе. Различия (в процентах) деформации и скорости деформации в обеих группах были статистически значимыми и составили  $19\%$  в обоих случаях. Результаты, полученные в настоящем исследовании, показывают, что метод спекл-трекинг ЭхоКГ может успешно использоваться для оценки параметров деформации у больных ИБС, позволяет более детально оценить сократимость и косвенно судить о сохранности кровоснабжения миокарда.

Таким образом, в исследованиях последних лет показана высокая диагностическая эффективность спекл-трекинг ЭхоКГ в отношении выявления ИБС. Результаты обзора литературы позволяют предположить, что спекл-трекинг ЭхоКГ является перспективным методом, позволяющим объективизировать нарушения как глобальной, так и региональной сократимости миокарда ЛЖ у больных ИБС.

#### Сведения об авторах:

**ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва**

Алехин М.Н. – д.м.н., проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, зав. отделением функциональной диагностики.

Кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии

Медведев П.И. – аспирант кафедры.

Сидоренко Б.А. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

E-mail: pavmedvedev88@mail.ru

#### Information about the author:

**Central State Medical Academy, President Management Department RF, Moscow, Russia**

Department of therapy, cardiology and functional diagnostics with the course of nephrology

Medvedev P.I. – graduate student.

E-mail: pavmedvedev88@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Akchurin R.S., Vasjuk Ju.A., Karpov Ju.A., Lupanov V.P., Marcevic S.Ju., Pozdnjakov Ju.M., Savchenko A.P., Jakushin S.S., Urinskij A.M. National recommendations about diagnostics and treatment of stable stenocardia. Cardiovascular therapy and prevention 2008; 7(6), Appendix 4. Russian (Акчурин Р.С., Васюк Ю.А., Карпов Ю.А., Лупанов В.П., Марцевич С.Ю., Поздняков Ю.М., Савченко А.П., Якушин С.С., Уринский А.М. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6), Приложение 4.)
2. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Erande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015; 28 (1):1–39.
3. Sandrikov V.A., Kulagina T.Y., Vardanyan A.A., Gavrilo A.V., Arhipov I.V. New approach to an assessment of systolic and diastolic functions of the left

- ventricle at patients with coronary heart disease. Ultrasonic and functional diagnostics 2007;1:44–53. Russian (Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю., Варданыян А.А., Гаврилов А.В., Архипов И.В. Новый подход к оценке систолической и диастолической функций левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2007;1:44–53).
4. Osipov L.V. Ultrasonic diagnostic units. L.V. Osipov. M.: IsoMed, 2011. 316 p. Russian (Осипов Л.В. Ультразвуковые диагностические приборы. Л.В. Осипов. М.: ИзоМед, 2011. 316 с.).
  5. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M.A., Jaarsma T., Kober L., Lip G.Y., Maggioni A.P., Parkhomenko A., Pieske B.M., Popescu B.A., Ronnevik P.K., Rutten F.H., Schwitzer J., Seferovic P., Stepinska J., Trindade P.T., Voors A.A., Zannad F., Zeiger A.; Recommendations of the European society of cardiologists (ESC) about diagnostics and treatment of sharp and chronic heart failure – 2012. News of medicine and pharmacy 2013;447:26–41.
  6. Tkachenko S.B., Beresten N.F. Fabric Doppler research of a myocardium. M.: Real Time, 2006. 176 p. Russian (Ткаченко С.Б., Берестень Н.Ф. Тканевое доплеровское исследование миокарда. М.: Реал Тайм, 2006. 176 с.).
  7. Boev S.S., Docenko N.Ja., Molodan A.V., Shehunova I.A., Dedova V.O. The geometry of the reduction of the left ventricle — a new look at the problem through the prism of the structural organization of the myocardium. Ukr Med Chasopis 2013;2:183–187. Russian (Боев С.С., Доценко Н.Я., Молодан А.В., Шехунова И.А., Дедова В.О. Геометрия сокращения левого желудочка — новый взгляд на проблему через призму структурной организации миокарда. Укр Мед Часопис 2013;2:183–187).
  8. Dzyak G.V., Kolesnik M.Yu. Experience using speckle tracking echocardiography to assess the structural and functional state of the heart. <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/713>. Russian (Дзяк Г.В., Колесник М.Ю. Опыт использования спекл-трекинг эхокардиографии для оценки структурно-функционального состояния сердца. <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/713>).
  9. Miroshnik M. Vector analysis of myocardial deformation: the new way in cardiology. Ukrainian-French Gazette 2009;1:3–6. Russian (Мирошник М. Векторный анализ деформации миокарда: новый путь в кардиологии. Украинско-французский вестник 2009;1:3–6).
  10. Voronkov L.G., Amosova K.M., Bagriy A.E., Dzyak G.V., Dyadik O.I., Zharinov O.Y., Kovalenko V.M., Korkushko O.V., Nesukay O.G., Rudyk Y.S., Parkhomenko O.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2012) / Association of Cardiologists of Ukraine; Ukrainian association of heart failure. Rekomendatsii s diagnostiki that likuvannya hronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2012). Asotsiatsiya kardiologiv Ukraine; Ukraïnska Asotsiatsiya fahivstiv s sertsevoi nedostatnosti. Russian (Воронков Л. Г., Амосова К. М., Багрий А. Е., Дзяк Г.В., Дядик О.И., Жаринов О.Й., Коваленко В.М., Коркушко О.В., Несукай О.Г., Рудик Ю.С., Пархоменко О.М. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2012). Ассоциация кардиологов Украины; Украинская Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности).
  11. Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., Belohlavek M., Cardim N.M., Derumeaux G., Galderisi M., Marwick T., Nagueh S.F., Sengupta P.P., Sicari R., Smiseth O.A., Smulevitz B., Takeuchi M., Thomas J.D., Vannan M., Voigt J.U., Zamorano J.L. A current evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. Eur J Echocardiogr. 2011;12(3):167–205.
  12. Bussadori C., Moreo A., Di Donato M., De Chiara B., Negura D., Dall'Aglio E., Lobiati E., Chessa M., Arcidiacono C., Dua J.S., Mauri F., Carminati M. A new 2D-based method of myocardial velocity strain and rate quantification in a normal adult and pediatric population: assessment of reference values. Cardiovasc Ultrasound 2009;7:8.
  13. Bell S.P., Nyland L., Tischler M.D., McNabb M., Granzier H., LeWinter M.M. Alterations in the determinants of diastolic suction during pacing tachycardia. Circ Res 2000;87(3):235–240.
  14. Becker M., Hoffmann R., Kuhl H. P., Grawe H., Katoh M., Kramann R., Buckler A., Hanrath P., Heussen N. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmural in chronic myocardial infarction. Eur Heart J 2006;27: 2560–2566.
  15. Manovel A., Dawson D., Smith B., Petros N. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. Eur J Echocardiogr 2010;11(5):417–421.
  16. Geyer H., Caracciolo G., Abe H., Wilansky S., Carej S., Gentile F., Nesser H.J., Khandheria B., Narula J., Sengupta P.P. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. J Am Soc Echocardiogr 2010;23(4):351–369.
  17. Galderisi M., Olibet M., Sidiropulos M., Innelli P., D'Errico A., de Divitiis O. Currently available technology for echocardiographic assessment of left ventricular function. Expert Rev Med Devices 2006;3 (2):207–214.
  18. Tanaka H., Nesser H.J., Buck T., Oyenuga O., Janosi R.A., Winter S., Saba S., Gorcsan J. 3rd. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the speckle tracking and resynchronization (STAR) study. Eur Heart J 2010;31:1690–1700.
  19. Nielsen P.M., Le Grice I.J., Smaill B.H., Hunter P.J. Mathematical model of geometry and fibrous structure of the heart. Am J Physiol 1991; 260:1365–1378.
  20. Sengupta P.P., Krishnamoorthy V.K., Korinek J., Narula J., Vannan M.A., Lester S.J., Tajik J.A., Seward J.B., Khandheria B.K., Belohlavek M. Left Ventricular Form and Function Revisited: Applied Translational Science to Cardiovascular Ultrasound Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2007;20(5): 539–551.
  21. Sengupta P.P., Korinek J., Belohlavek M., Narula J., Vannan M.A., Jahangir A., Khandheria B.K. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. J Am Coll Cardiol 2006;48(10):1988–2001.
  22. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Adams R.J., Berry J.D., Brown T.M., Carnethon M.R., Dai S., de Simone G., Ford E.S., Fox C.S., Fullerton H.J., Gillespie C., Greenlund K.J., Hailpern S.M., Heit J.A., Ho P.M., Howard V.J., Kissela B.M., Kittner S.J., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Makuc D.M., Marcus G.M., Marelli A., Matchar D.B., McDermott M.M., Meigs J.B., Moy C.S., Mozaffarian D., Mussolino M.E., Nichol G., Paynter N.P., Rosamond W.D., Sorlie P.D., Stafford R.S., Turan T.N., Turner M.B., Wong N.D., Wylie-Rosett J. Heart Disease and Stroke Statistics – 2010 Update. A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2011;123:18–209.
  23. Kang S.J., Lim H.S., Choi B.J., Choi S.Y., Hwang G.S., Yoon M.H., Tahk S.J., Shin J.H. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:907–911.
  24. Chan J., Hanekom L., Wong C., Leano R., Cho G.Y., Marwick T.H. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. J Am Coll Cardiol 2006;48:2026–2033.
  25. Suffoletto M.S., Dohi K., Cannesson M., Saba S., Gorcsan J. 3rd. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. Circulation 2006;113:960–968.
  26. Lim P., Mitchell-Heggs L., Buakhsri A., Thomas J.D., Grimm R.A.

- Impact of left ventricular size on tissue Doppler and longitudinal strain by speckle tracking for assessing wall motion and mechanical dyssynchrony in candidates for cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:695–701.
27. Reisner S.A., Lysyansky P., Agmon Y., Mutlak D., Lessick J., Friedman Z. Global longitudinal strain: A novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:630–633.
  28. Kusunose K., Yamada H., Nishio S., Mizuguchi Y., Choraku M., Maeda Y., Hosokawa S., Yamazaki N., Tomita N., Niki T., Yamaguchi K., Koshihara K., Soeki T., Wakatsuki T., Akaike M., Sata M. Validation of longitudinal peak systolic strain by speckle tracking echocardiography with visual assessment and myocardial perfusion SPECT in patients with regional asynergy. *Circ J.* 2011;75(1):141–7. Epub 2010 Nov 16.
  29. Ashraf M. Anwar Accuracy of two-dimensional speckle tracking echocardiography for the detection of significant coronary stenosis. *Cardiovasc ultrasound* 2013;21(4):177–182.
  30. Choi J.O., Cho S.W., Song Y.B., Cho S.J., Song B.G., Lee S.C., Park S.W. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur Journal Echocardiography* 2009; 10:695–701.
  31. Munk K., Andersen N.H., Nielsen S.S., Bibby B.M., Botker H.E., Nielsen T.T., Poulsen S.H. Global longitudinal strain by speckle tracking for infarct size estimation. *Eur J Echocardiogr.* 2011 Feb;12(2):156–65. doi: 10.1093/ejehocardi/jeq168. Epub 2010 Dec 4.
  32. Wang Y., Ma C., Zhang Y., Guan Z., Liu S., Li Y., Yang J. Assessment of Left and Right Ventricular Diastolic and Systolic Functions Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Patients with Coronary Slow-Flow Phenomenon. *PubMed* 2015 Feb 23.
  33. Hare J.L., Brown J. K., Leano R. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J* 2009;158:294–301.
  34. Zuo H., Yan J., Zeng H., Li W., Li P., Liu Z., Cui G., Lv J., Wang D., Wang H. Diagnostic Power of Longitudinal Strain at Rest for the Detection of Obstructive Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *PubMed* 2014 Nov 14.
  35. Galimskaya V.A., Donchenko I.A., Romanovskaya E.M., Olejnikov V.Je. The features of deformation of a myocardium of the left ventricle at patients with coronary heart disease determined by technology of a two-dimensional strain. *Cardiology* 2014;54(9):11–16. Russian (Галимская В.А., Донченко И.А., Романовская Е.М., Олейников В.Э. Особенности деформации миокарда левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца, определяемые технологией двухмерного стрейна. *Кардиология* 2014;54(9):11–1).

Поступила 20.05.15 (Received 20.05.15)

**КАФЕДРА ТЕРАПИИ, КАРДИОЛОГИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ С КУРСОМ НЕФРОЛОГИИ**  
(зав. кафедрой – проф. Б. А. Сидоренко) ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»  
**УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**продолжает проведение циклов повышения квалификации врачей на платной основе в 2016 г.**  
По окончании циклов выдаются свидетельства о повышении квалификации и сертификаты специалистов  
в установленном порядке.

**ЦИКЛЫ ПРОВОДЯТСЯ В СЛЕДУЮЩИЕ СРОКИ.**

1. «Функциональная диагностика» (сертификационный) «Актуальные вопросы функциональной диагностики в кардиологии и пульмонологии»	11 января – 06 февраля 2016г. 4 недели
2. «Терапия» (сертификационный) «Актуальные вопросы клинической кардиологии, пульмонологии, эндокринологии в практике терапевта»	08 февраля – 11 марта 2016г. 5 недель
3. «Кардиология» (сертификационный)	03 октября – 03 ноября 2016г. 5 недель
4. «Функциональная диагностика» (сертификационный) «Актуальные вопросы функциональной диагностики кардиологии»	07 ноября – 03 декабря 2016 г. 4 недели
5. Тематическое усовершенствование «Клиническая аритмология»	13 апреля – 25 апреля 2016 г. 2 недели
6. Тематическое усовершенствование «Клиническая эхокардиография»	04 апреля – 23 апреля 2016 г. 3 недели
7. Тематическое усовершенствование «Чреспищеводная эхокардиография»	19 сентября – 24 сентября 2016г. 1 неделя
8. «Стресс-эхокардиография в клинической практике»	12 декабря – 17 декабря 2016 г. 1 неделя
9. Тематическое усовершенствование «Цветовое дуплексное сканирование сосудов в клинике»	14 марта – 01 апреля 2016 г. 3 недели 16 мая – 03 июня 2016 г. <b>03 октября – 21 октября 2016 г.</b> <b>05 декабря – 23 декабря 2016 г.</b> <b>04 апреля – 09 апреля 2016г.</b> 1 неделя 12 сентября – 17 сентября 2016 г. 1 неделя

На кафедре проводятся циклы профессиональной переподготовки по кардиологии, терапии, функциональной диагностике (4-х месячные) Циклы проводятся 2 раза в год (с сентября, с января месяца). Интернатура.

**Клиническая ординатура по кардиологии, терапии, функциональной диагностике срок обучения 2 года.**

Справки по обучению по телефону: 8 (499) 149-58-30 сотрудники учебного отдела.

Секретарь «УНМЦ» 8 (499) 140-20-78

Электронная почта unmc@yandex. ru

## Клинический случай абсцесса головного мозга у пациента с тетрадой Фалло

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.85-90>

Н.Д. МИХЕЛЬ, И.М. СОКОЛОВ

Клиническая больница им. С.П. Миротворцева ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава РФ, Саратов

Контактная информация: Михель Н.Д. E-mail: [nadmikhel@yandex.ru](mailto:nadmikhel@yandex.ru)

Рассмотрен клинический случай абсцесса головного мозга у пациента 26 лет с врожденным пороком сердца (ВПС) «синего типа» – тетрадой Фалло. ВПС «синего типа» часто приводят к развитию осложнений в виде поражения центральной нервной системы (ЦНС), наиболее часто — абсцессов головного мозга. Трудность диагностики таких больных заключается в том, что внимание клиницистов сфокусировано на кардиологической патологии, в то время как жалобы, свидетельствующие о повреждении структур ЦНС, не всегда своевременно правильно интерпретируются. Несмотря на большие возможности в сфере диагностики и лечения абсцессов головного мозга, у пациентов с ВПС «синего типа» наличие данной группы осложнений связано с высокой летальностью. В статье обсуждаются также вопросы распространенности патологии, факторы риска, предложения по тактике ведения пациентов данной группы.

*Ключевые слова:* тетрада Фалло, абсцесс головного мозга.

## Clinical Case of Brain Abscess in a Patient With Tetralogy of Fallot

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.85-90>

N.D. MICHEL, I.M. SOKOLOV

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Contact information: Mikhel N.D. E-mail: [nadmikhel@yandex.ru](mailto:nadmikhel@yandex.ru)

We present here a clinical case of brain abscess in a patient aged 26 years with congenital heart disease (CHD) — tetralogy of Fallot (blue type). Blue type CHD often leads to development of complications involving central nervous system (CNS), most often brain abscesses. The cause of difficulty of detection of such complications is one-sided focus of clinicians on cardiac pathology. Complaints indicative of the presence of CNS damage are not always interpreted correctly in a timely manner. Brain abscesses in blue type CHD are associated with high mortality. We also discuss the prevalence of disease, its risk factors, and tactics of management of this group of patients.

*Key words:* tetralogy of Fallot; brain abscess.

Врожденные пороки сердца (ВПС), как правило, являются результатом неправильного эмбрионального развития сердца или неспособности прогрессивного развития его структур по достижении ранних стадий. ВПС встречаются приблизительно у 1% всех живых новорожденных. При раннем распознавании порока точная диагностика анатомических аномалий в настоящее время не вызывает затруднений, и большинство детей удается спасти с помощью медикаментозного или хирургического лечения. ВПС чаще встречаются у новорожденных мужского пола. В то же время для отдельных дефектов специфична половая предрасположенность. Так, открытый артериальный проток и дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) преобладают у женщин, а клапанный стеноз устья аорты, врожденная аневризма синуса Вальсальвы, коарктация аорты, тетрада Фалло (ТФ) и транспозиция магистральных артерий — у мужчин [1]. Частота развития ВПС в популяции варьируется в широких пределах от 2,4 до 14,15 на 1000 новорожденных. В 2002 г. J.I.E. Hoffman, S. Kaplan [2] систематизировали результаты 62 исследований распространенности ВПС, проведенных в разных странах мира за последние 50 лет; в исследовании этих авторов колебания еще более значительны — от 4 до 50 на 1000 живорожденных.

Имеется несколько классификаций ВПС, построенных по анатомическому, гемодинамическому или клиническому

принципу. Наиболее удобной представляется классификация Мардера (1953), которая построена с учетом всех трех указанных принципов и разделяет ВПС на 3 типа [3]: «белого типа» (сброс крови из артериального кровотока в венозный) — включают открытый артериальный проток, изолированные дефекты аорты, ДМПП и дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП); «синего типа» (веноартериальный сброс крови, сопровождаются стойким цианозом), к которым относят полную транспозицию магистральных сосудов, триаду Фалло и ТФ, атрезию правого венозного устья, легочной артерии (ЛА) и аорты; с препятствием на пути кровотока, но без артериовенозного шунта (изменение количества створок в клапанах, коарктация и изменение расположения дуги аорты, эктопия сердца, врожденная гипертрофия, митральный и аортальный стенозы).

По частоте развития лидируют «синие» (цианотические) пороки, их доля составляет примерно 40—50% от всех ВПС [2].

ТФ относится к наиболее распространенным порокам сердца «синего типа», составляет 12—14% всех ВПС и 50—75% «синих» пороков. Одинаково часто встречается у мальчиков и у девочек [4]. Подробная анатомическая характеристика порока впервые была дана французским патологоанатомом E.L.A. Fallot в 1888 г. [1]. Порок, описанный Фалло, объединяет высокий ДМЖП, дэкстрапозицию аорты, стеноз выходного отдела правого желудочка (ПЖ) — клапанный, подклапанный, стеноз легочного ствола и/или ветвей ЛА или комбинированный стеноз и гипертрофию ПЖ. Средняя продолжительность жизни при этой патоло-

© Н.Д. Михель, И.М. Соколов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 2: 85—90

гии варьируется от 12 лет, согласно М. Abbott (1936) [4], до 15 лет, по данным Campbell (1953) [5], и даже до 21 года — Bahnson (1967) [6].

Консервативная терапия при ТФ неэффективна в отличие от хирургического вмешательства. Применяют два основных типа вмешательства: паллиативные операции и радикальную коррекцию. В ходе паллиативных вмешательств увеличивается легочный кровоток либо за счет устранения легочного стеноза, либо путем создания сообщений между большим и малым кругами кровообращения. При радикальной операции производят устранение подклапанного и клапанного стенозов ЛА, пластическое закрытие ДМПЖ. Оптимальным для хирургического лечения принято считать возраст 3—4 года, после операции у больных значительно улучшаются газообмен и кровоток в малом круге кровообращения. ТФ приводит к развитию у пациента цианоза, инспираторной одышки, усиливающейся при физической нагрузке, одышечно-цианотических приступов, анемии, гипоксемии, задержке физического развития. К осложнениям при ТФ относятся одышечно-цианотические приступы, на высоте которых развиваются синкопальное состояние, судорожный синдром с последующей гипоксической комой и летальным исходом. Среди других причин смерти пациентов с ТФ следует выделить нарушения гемо- и ликвородинамики, тромбозы сосудов головного мозга, инсульты, инфекционный эндокардит [7].

По данным Maude Abbot (1936), при ТФ 15% больных умирают от поражений мозга, одним из которых является абсцесс головного мозга (АГМ) [4]. Цианотические пороки у больных с установленным диагнозом АГМ находят в 3—14% случаев [8]. Несмотря на разноречивость источников литературы, в большинстве публикаций, посвященных анализу частоты развития АГМ у больных с «синими» пороками вообще и с ТФ в частности, авторы рассматривают подобное поражение головного мозга в качестве исключительного осложнения ВПС. Д.Г. Жученко (1963) отмечает, что среди 150 больных с метастатическим АГМ лишь у 2 он сочетался с ВПС [9]. По данным Р.Н. Протас и соавт. (2008), частота развития ВПС в группе больных с АГМ различных локализаций составила 2,8% [8]. Следует отметить, что совершенствование диагностических методов более чем за 100-летнюю историю наблюдений не совпадает с увеличением числа сообщений о прижизненной диагностике сочетаний ВПС «синего типа» и АГМ [8].

Особенность гемодинамики у пациентов с ВПС «синего типа» состоит в том, что венозная кровь минует обычную фильтрацию в легких, исключая таким образом прохождение своего рода физиологического барьера. К настоящему времени предложены два варианта развития метастатических АГМ у пациентов с ВПС. Первый рассматривает поражение мозга как следствие парадоксальных инфицированных эмболий [9], при этом, однако, не объясняет избирательного абсцедирования мозга. Подобные эмболии, по данным Roger (1975), имеют своим источником подострый эндокардит, тромбоз вен нижних конечностей или, согласно З.Л. Лурье (1958—1961), геморроидальных вен, места слияния безымянных и непарной вен с верхней полой веной [9]. Инфицированный эмбол может проникать из венозной в артериальную систему большого круга кровообращения через дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок или незарощенный артериаль-

ный (боталлов) проток, минуя капиллярную сеть легких, либо через артериовенозные анастомозы (Н.С. Берлянд, 1952) [10].

Согласно второму варианту, по данным Н. Stevenson и соавт. (1952) [11], в результате эмболии или тромбоза сосудов головного мозга, развивающихся на фоне гипоксии, полицитемии и стаза, первоначально образуются очаги инфаркта и размягчения мозга (очаги наименьшего сопротивления), в дальнейшем же в результате гематогенной инфекции происходит вторичное их инфицирование с развитием абсцессов [12]. В ряде случаев источник метастазирования обнаружить не удастся. В. Leroу и соавт. (1955) предположили, что образованию абсцесса при ВПС обычно предшествует стадия энцефалита. Следует особо отметить, что пациенты с ТФ чаще умирают от осложнений, не связанных с декомпенсацией сердечной недостаточности [13].

### Описание клинического случая

Пациент И., 26 лет поступил 14.03.14 в отделение кардиологии клинической больницы им. С.П. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета с жалобами на инспираторную одышку, усиливающуюся в положении лежа, общую слабость, распирающую головную боль, боль в костях конечностей, эпизод кратковременной потери сознания за 2 дня до госпитализации.

В родильном доме у пациента была выявлена ТФ, он несколько раз проходил подготовку к хирургическому лечению по поводу порока, однако каждый раз операция по разным причинам откладывалась. С детства находился под наблюдением участкового врача, постоянно принимал ацетилсалициловую кислоту по 125 мг/сут, курсами бисопролол по 5 мг/сут. С декабря 2013 г. отметил усиление инспираторной одышки при умеренной физической нагрузке. В течение февраля 2014 г. нарастали общая слабость, головные распирающие боли, боли в костях конечностей. За 2 дня до госпитализации отметил приступ кратковременной потери сознания без судорог.

На момент поступления состояние больного было расценено как тяжелое. Субфебрилитет. При объективном осмотре кожный покров цианотичный, синемалинового оттенка, выявлялись выраженная деформация грудной клетки, лордоз, кифосколиоз, пальцы в виде барабанных палочек и ногти в виде часовых стекол. Во время пальпации костей отмечалась умеренная болезненность; в легких выслушивалось жесткое дыхание. Отмечалась инспираторная одышка при минимальной физической нагрузке, частота дыхательных движений 19 в минуту. При перкуссии определено смещение границ сердца: левой на 2 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии в пятом межреберье, правой на 1 см от правой парастеральной линии, верхней в третьем межреберье. Верхушечный толчок определялся как ограниченный в пятом межреберье на 2 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии. При аускультации сердца над всей его областью определялся систолический шум с эпицентром в точке Боткина—Эрба и во втором межреберье слева. Частота сердечных сокращений 75 уд/мин, пульс также был ритмичным с частотой волн 75 в минуту, артериальное давление 120 и 90 мм рт.ст. По остальным органам без особенностей.

На рентгенограмме органов грудной клетки определялась узорчатая легочная ткань, легочный рисунок усилен за счет сосудистого компонента, тень сердца была расширена влево, деформация по типу башмачка, суммарно по совокупности признаков определялись ВПС и застойные явления в малом круге кровообращения.

На электрокардиограмме — ЭКГ (рис. 1) регистрировали отклонение оси сердца вправо, признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса.

По результатам доплер-эхокардиографии (Д-ЭхоКГ) определялись (рис. 2) декстрапозиция аорты, расширение корня аорты до 4 см, аортальная регургитация от незначительной до умеренной (I—II степени); перимембранозный

подаортальный ДМЖП, диаметром 1,7—2,4 см; инфундибулярный клапанный стеноз ЛА, значительная выраженность обструкции (максимальный градиент давления 70 мм рт.ст.), незначительная пульмональная регургитация (I степени); небольшой пролапс септальной и передней створок трикуспидального клапана (до 0,35—0,4 см), трикуспидальная регургитация от незначительной до умеренной (I—II степени). Отмечалось увеличение конечного систолического размера полости правого предсердия до 4,8 см, конечного систолического объема соответственно до 44 мл. В полости левого желудочка диагностировалась аномальная трабекула. Фракция выброса левого желудочка составляла 62% по формуле Тейхольца.

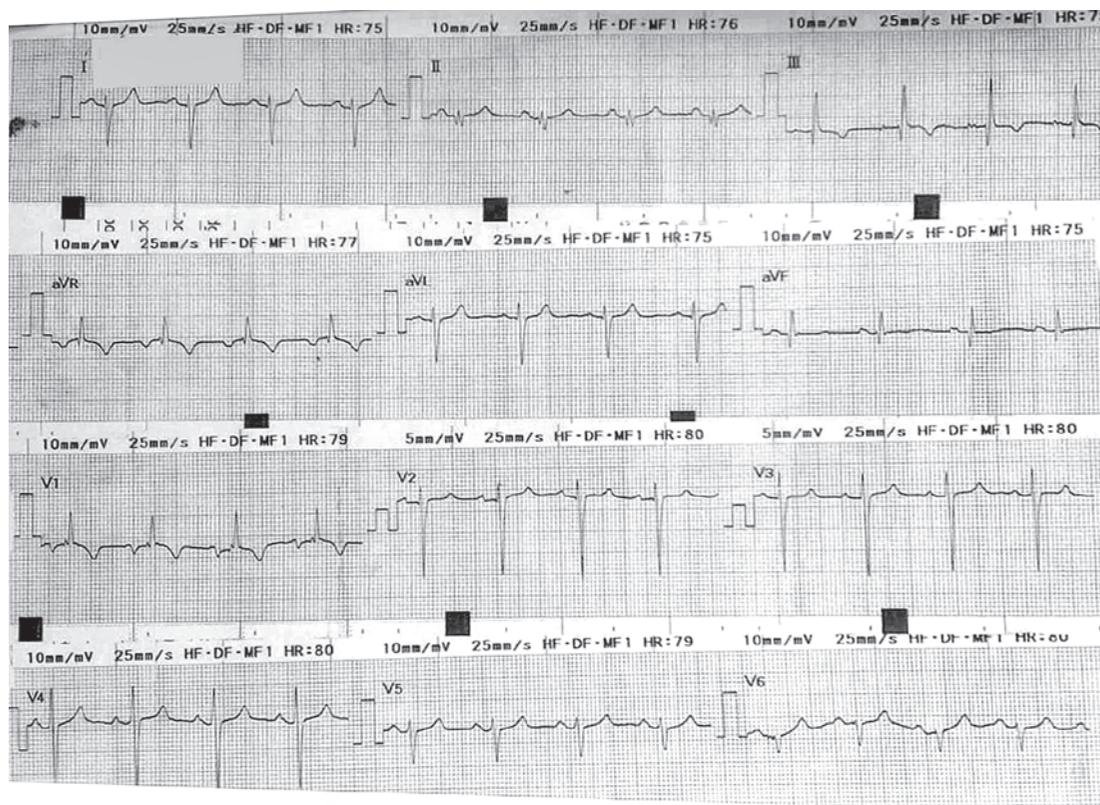


Рис. 1. Электрокардиограмма больного И.



Рис. 2. Результаты Д-ЭхоКГ у пациента И., 26 лет.

а — ДМЖП 1,7—2,4 см, стрелка указывает на дефект межжелудочковой перегородки ; б — инфундибулярный легочный стеноз легочной артерии, градиент давления 70 мм рт.ст.; в — декстрапозиция аорты, диаметр корня аорты 4,0 см, диаметр восходящей части аорты 3,2—3,4 см, диаметр дуги аорты 3,4—3,6 см. Д-ЭхоКГ — доплер-эхокардиография; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки.

Систолическое давление в ЛА вычислялось как сумма систолического трикуспидального градиента давления и давления в правом предсердии ( $44 \pm 10$  мм рт.ст.) и составило 54 мм рт.ст. Признаки декомпенсации кровообращения в большом круге отсутствовали. Данных, подтверждающих инфекционный эндокардит, не было.

В общем анализе крови при поступлении выявлялись лейкоцитоз, эритроцитоз, снижение уровня гемоглобина, увеличение гематокрита и тромбоцитопения (см. таблицу).

Напряжение кислорода в венозной крови ( $pO_2$ ) по микрометоду Аструпа составило 23,7 мм рт.ст. (норма 75—100 мм рт.ст.), напряжение углекислого газа ( $pCO_2$ ) — 54,5 мм рт.ст. (норма 35—45 мм рт.ст.),  $pH$  — 7,34.

Диагноз: врожденный порок сердца — тетрада Фалло. Хроническая сердечная недостаточность 2А, III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца. Показаний к экстренному хирургическому вмешательству при осмотре кардиохирургом установлено не было. На 2-е сутки госпитализации впервые в жизни у пациента развился судорожный синдром с потерей сознания. Отчетливое нарастание неврологической симптоматики — учащение эпизодов синкопе, эпилептиформные судороги,

упорный характер головных болей на фоне сохраняющейся умеренной гипертермии ( $37,6$  °С в вечернее время) — позволяли предположить в качестве вероятного осложнения поражение головного мозга.

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) определялась (рис. 3) картина объемного образования в правой лобной доле размерами  $4,3 \times 3,3 \times 3,0$  см с неровными контурами, неоднородным повышенным сигналом (вероятно, АГМ); умеренно выраженная латеральная дислокация, картина очаговых изменений в веществе мозга резидуального характера. После оториноларингологического обследования была исключена рино- или отогенная природа объемного образования мозга. Как уже упоминалось, при ультразвуковом исследовании сердца инфекционный эндокардит также был исключен. В качестве компонентов комплексной терапии были использованы антибиотики, противосудорожные, дезинтоксикационные средства. Посевы образцов венозной крови и мочи, взятых до начала антибактериальной терапии, были стерильными. Была проведена консультация нейрохирурга, по решению которого пациент с диагнозом АГМ был переведен в клинику нейрохирургии для дообследования и выбора метода хирургического вмешательства.

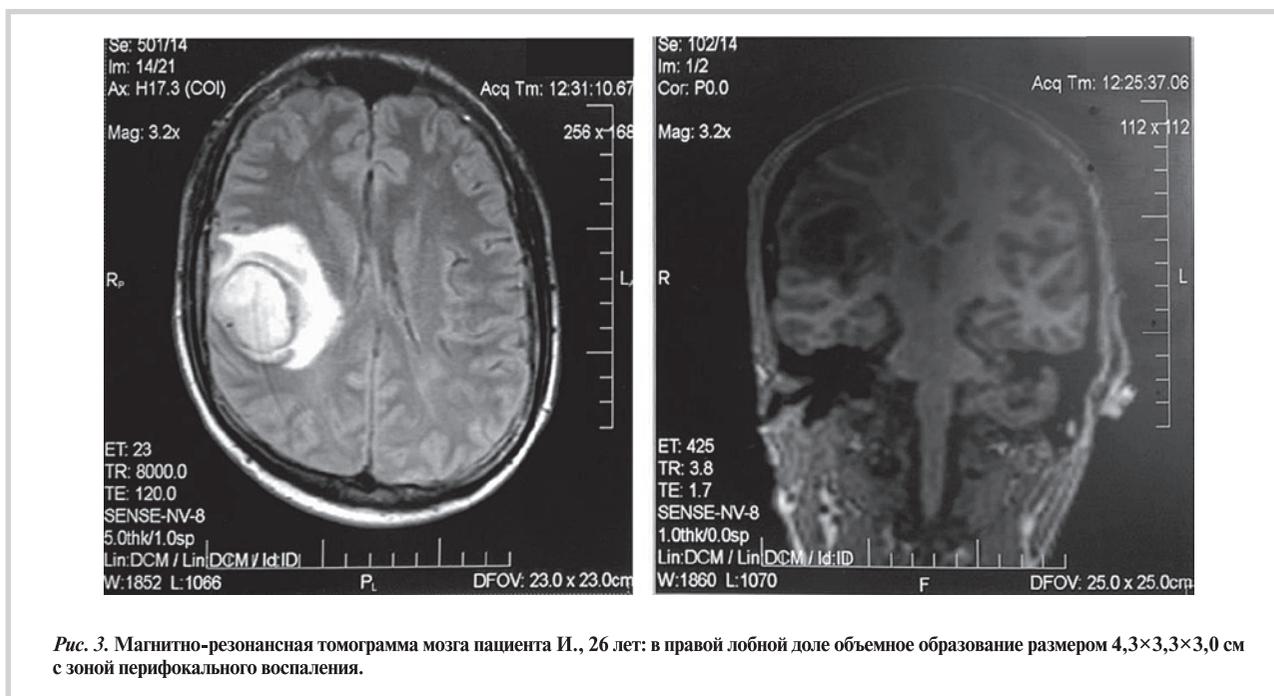


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма мозга пациента И., 26 лет: в правой лобной доле объемное образование размером  $4,3 \times 3,3 \times 3,0$  см с зоной перифокального воспаления.

Таблица. Результаты общего анализа крови пациента И., 26 лет, от 14.03.14

Показатель	Пациент И.	Норма для взрослых мужчин
Лейкоциты, в 1 мл	$10,4 \cdot 10^3$	$(4,0-9,0) \cdot 10^3$
Эритроциты, в 1 мл	$7,45 \cdot 10^6$	$(4,3-6,2) \cdot 10^6$
Гемоглобин, г/дл	22,3	14—18
Гематокрит, %	67	39—47
Эозинофилы, %	1	1—5
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4	1—5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	85	47—72
Лимфоциты, %	6	25—40
Моноциты, %	4	4—10
СОЭ, мм/ч	3	2—12

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

В клинике нейрохирургии продолжена консервативная терапия, включавшая антибактериальные, противосудорожные средства, антиагреганты. Однако существенной положительной динамики в состоянии пациента не отмечалось. После контрольной МРТ с учетом риска увеличения латеральной дислокации мозга, нарастания явлений энцефалита решено было выполнить хирургическое вмешательство. Пациенту выполнена резекционная трепанация черепа справа с удалением абсцесса правой лобной доли с использованием навигационной системы «Straiker», абсцесс был удален с капсулой, полость дренирована. Послеоперационный период осложнился развитием внутримозгового кровоизлияния, проведена повторная операция по удалению внутримозговой гематомы объемом 50 мл. Однако состояние прогрессивно ухудшалось, при явлениях нарастания отека мозга и сердечно-легочной недостаточности констатирована смерть пациента.

## Выводы

Анализ приведенного клинического наблюдения позволяет высказать ряд положений.

1. Увеличение продолжительности жизни неоперированных пациентов с врожденным пороком сердца типа тетрады Фалло без критического сужения устья легочной артерии или артериального конуса правого желудочка (в рассматриваемом случае моложе 26 лет) позволяет квалифицировать тетраду Фалло как порок с относительно благоприятным течением. Интенсивное развитие коллатералей и межсосудистых бронхолегочных ана-

стомозов у таких пациентов обеспечивает значительное увеличение системы бронхиальных артерий, создает новые пути кровоснабжения легких за счет большого круга кровообращения.

При абсцессах вещества головного мозга следует выделить следующие синдромы: общеинтоксикационный, очаговой мозговой симптоматики и общемозговой [11]. Для последнего, возникающего в стадии развития гнойного энцефалита, характерно появление неспецифических симптомов — сильных головных болей, головокружения, тошноты и рвоты, потери сознания с тонико-клоническими судорогами. Ранняя симптоматика поражения центральной нервной системы, как правило, маскируется под проявления гипоксических кризов; более того, сам диагноз тетрады Фалло в первую очередь настраивает врача на риск гемодинамических катастроф. Поздняя (а чаще ретроспективная) диагностика абсцесса головного мозга у такой категории больных, несомненно, сопряжена с высокой летальностью.

2. Объективно существующая у пациентов с тетрадой Фалло вероятность развития потенциально фатального осложнения — абсцесса головного мозга, диктует целесообразность концентрации усилий на расширении диагностического поиска с включением в алгоритм обследования больных магнитно-резонансной томографии головного мозга, особенно при появлении признаков поражения центральной нервной системы. Своевременная диагностика таких осложнений, вероятно, позволит увеличить шансы на благоприятный прогноз у больных с врожденным пороком сердца «синего типа».

## Сведения об авторах:

**Клиническая больница им. С.Р. Миротворцева ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава РФ, Саратов**

*Кафедра факультетской терапии, кардиологическое отделение*

Соколов И.М. – д.м.н., проф. кафедры.

Михель Н.Д. – клинический ординатор.

E-mail: nadmikhel@yandex.ru

## Information about the author:

**Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia**

*Department of faculty therapy, cardiology department*

Mikhel N.D. – clinical intern.

E-mail: nadmikhel@yandex.ru

## ЛИТЕРАТУРА

- Friedman U.F. Congenital heart defects. In: Internal illnesses. 10 vols. Moscow: Medicine 1995;5:181–212 p. Russian (Фридман У.Ф. Врожденные пороки сердца. В кн. Внутренние болезни. В 10 т. М.: Медицина 1995;5:181–212).
- Sukhareva G.E. The diagnostic criteria and therapeutic aspects of the emergency in critical congenital heart defects in newborns. Child health 2007;2(5):21. Russian (Сухарева Г.Э. Диагностические критерии и терапевтические аспекты неотложной помощи при критических врожденных пороках сердца у новорожденных. Здоровье ребенка 2007;2(5):21).
- Jacobs J.P. Nomenclature and Classification of Pediatric and Congenital Heart Disease. Pediatric Cardiac Surgery. 4th ed. 2012;4: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118320754.ch2/references>.
- Neil C.A., Clark E.B. Tetralogy of Fallot. The first 300 years. Tex Heart Inst J 1994;21(4):272–279.
- Rowe R.D., Vlad P., Keith J.D. Experiences with 180 Cases of Tetralogy of Fallot in Infants and Children. Can Med Assoc J 1955;73(1):23–30.
- Deuchar D., Lopez Bescos L., Chakorn S. Fallot's tetralogy. A 20-year surgical follow-up. Br Heart J 1972;34(1):12–22.
- Simonova L.V. Congenital heart defects in children: the author's lectures on pediatrics. [CD-ROM]. Dyomina V.F., Klyuchnikova S.O., editors. Moscow: Russian State Moscow University; с 2005. 1 CD: 4 3/4 in.156 p. Russian (Симонова Л.В. Врожденные пороки сердца у детей: авторские лекции по педиатрии. Компакт-диск. Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова. М.: РГМУ, 2005;4:156).
- Protas R.N., Kubrakov K.M., Vychristenko K.S. Metastatic brain abscesses

- at congenital heart diseases. *Surgery News* 2008;2(16):82–87. Russian (Протас Р.Н., Кубраков К.М., Выхристенко К.С. Метагастические абсцессы головного мозга при врожденных пороках сердца. *Новости хирургии* 2008;2(16):82–87).
9. Zhuchenko D.G. Metastatic brain abscesses. Moscow: Medgiz 1963;214 p. Russian (Жученко Д.Г. Метагастические абсцессы головного мозга. М.: Медгиз 1963;214 с).
10. Berlyand N.S. Pulmonary arteriovenous fistulas. *Questions of Thoracic Surgery* 1952;4:22–23. Russian (Берлянд Н.С. Артериовенозные анастомозы легких. *Вопросы грудной хирургии* 1952;4:22–37).
11. Gluck R., Stevenson H., Hall J. Brain abscess associated with congenital heart disease. *Pediatrics* 9; 192-203.
12. Seydoux C.H., Francioli P. Bacterial brain abscesses: Factors influencing mortality and sequel. *Clin Infect Dis* 1992;15:40.
13. Bokeria L.A. National guidelines on the management of adult patients with congenital heart disease. Moscow: Scientific Center for Cardiovascular Surgery 2010;358. Russian (Бокерия Л.А. Национальные рекомендации по ведению взрослых пациентов с врожденными пороками сердца. М.: Национальный центр сердечно-сосудистой хирургии 2010;358 с).

Поступила 10.10.14 (Received 10.10.14)

Начало. Окончание на стр. 96

**Министерство здравоохранения РФ  
Российская академия наук  
Всемирная Федерация Сердца  
Департамент здравоохранения города Москвы  
Министерство здравоохранения Московской области  
Российское кардиологическое общество  
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»**

**V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ  
29–31 марта 2016 г, г. Москва  
ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО**

**Уважаемые коллеги!**

*Приглашаем Вас принять участие в V Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 29-31 марта 2016 г. в г. Москва, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект».*

**Тематика Форума**

- Совершенствование организации помощи кардиологическим и терапевтическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении и реабилитации кардиологических больных
- Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики.
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Желудочно-кишечные патологии
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

Научная программа Форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов. По традиции, в рамках Форума будет организован симпозиум молодых ученых, в котором могут принять участие лица в возрасте до 35 лет.

Для официального участия специалистов в работе Форума будут изданы соответствующие приказы Департамента здравоохранения г. Москвы, Министерства здравоохранения Московской области, а также Министерства здравоохранения РФ.

Полная научная программа будет размещена на официальном сайте Форума ([www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru)) за 1 месяц до начала мероприятия.

Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов доступна на официальном сайте Форума [www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru), а также сайтах партнеров: [www.rosradio.ru](http://www.rosradio.ru), [www.rpcardio.ru](http://www.rpcardio.ru), [www.internist.ru](http://www.internist.ru), [www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru), [www.medvestnik.ru](http://www.medvestnik.ru), [www.pharmvestnik.ru](http://www.pharmvestnik.ru).

**Тезисы**

Сборник тезисов Форума будет опубликован в виде приложения журнала, рекомендованного ВАК. Наиболее интересные работы будут отобраны для стендовых и устных докладов. Просим внимательно ознакомиться с правилами оформления тезисов.

**Правила оформления тезисов:**

1. **Объем тезисов** – 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Шрифт Times New Roman – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков, ссылок на источники литературы.

2. **В заглавии** должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна (название города пишется без буквы «г.», название страны – Россия (например)). В конце заглавия точка не ставится! В названии тезисов не допускаются сокращения.

3. **В содержании** тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Эти разделы выделяются полужирным шрифтом, начинаются с новой строки. Оформляются точкой в конце.

Пример оформления:

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЕГО КОМПОНЕНТЫ В ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ – АССОЦИАЦИИ С ФАКТОРАМИ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА**

Акимова Е.В., Каюмов Р.Х., Загородных Е.Ю., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Филиал НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр», Тюмень; Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ терапии и профилактической медицины, НИИ кардиологии, филиал НИИ кардиологии), Новосибирск, Россия

**Цель.** Определение взаимосвязи .....

**Материал и методы.** Эпидемиологическое исследование проводилось ...

**Результаты.** У лиц с наличием и ...

**Заключение.** Таким образом, в ...

**Последовательность действий для направления тезисов:**

1) Сохранить файл с тезисами как ИвановИИМосква1

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, ИвановИИМосква1 для одной (первой) работы и ИвановИИМосква2 для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

2) Создать файл с контактной информацией КонтактИвановИИМосква1, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Фамилия Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

3) Тезисы направлять в электронном виде в формате Word на [tesisi.cardio@gmail.com](mailto:tesisi.cardio@gmail.com). В теме письма указать ТезисыИвановИИМосква1. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы);
- файл с информацией о контактном лице;
- скан платежного документа.

## Лечение тяжелой сердечной недостаточности, обусловленной аритмогенной кардиомиопатией, у пациента с непрерывно рецидивирующей тахикардией Кюмеля с левосторонней локализацией добавочного пути проведения

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.91-96>

<sup>1,2</sup>А.В. АРДАШЕВ, <sup>1</sup>Р.С. ОВЧИННИКОВ, <sup>1</sup>Е.Г. ЖЕЛЯКОВ, <sup>3</sup>А.В. ИВАНОВА, <sup>3</sup>Ю.Ю. ФОМИН

<sup>1</sup>ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ Владимирской области Городская больница №4 г. Владимира

Контактная информация: Ардашев А.В. E-mail: [ardashev@yahoo.com](mailto:ardashev@yahoo.com)

Пациент 36 лет, с 32-летнего возраста страдал приступами учащенных ритмичных сердцебиений, которые возникали с частотой 3–5 эпизодов в год, были непродолжительными (30–40 мин) и гемодинамически незначимыми. Два года назад, после катетерной абляции, тахикардия приобрела злокачественное течение: стала высокочастотной (с частотой желудочковых сокращений до 150 уд/мин), более продолжительной (длилась более 18 ч в сутки), устойчивой к антиаритмическим препаратам и привела к развитию тяжелой аритмогенной кардиомиопатии (снижение фракции выброса до 16%, два эпизода отека легких). В ходе повторного эндокардиального электрофизиологического исследования был поставлен диагноз ортодромной АВ-реципрокной тахикардии (АВРТ) с участием левостороннего добавочного атриоventрикулярного (АВ) соединения (ДАВС). Аритмия соответствовала критериям тахикардии Кюмеля (длительность тахикардии более 12 ч в сутки, ретроградное декрементное проведение по ДАВС, устойчивая, начинающаяся без предшествующей экстрасистолии). При картировании на фоне клинической АВРТ верифицирован участок ранней ретроградной предсердной активации. Абляция в области латеральных отделов фиброзного кольца митрального клапана, где регистрировался потенциал ДАВС, купировала аритмию без последующего ее рецидива. Через 18 мес после операции пациент практически здоров, возобновил полноценную трудовую деятельность. По данным трансторакальной эхокардиографии, фракция выброса левого желудочка 60%. **Заключение.** Представлен случай эффективного лечения терминальной стадии сердечной недостаточности у пациента с аритмогенно обусловленной кардиомиопатией, развившейся в результате злокачественного течения тахикардии, критерии диагностики которой соответствовали непрерывно-рецидивирующей тахикардии АВ-соединения с участием ДАВС левосторонней локализации. Радиочастотная абляция ДАВС явилась определяющим методом лечения данного пациента. После вмешательства полное выздоровление и процессы обратного ремоделирования миокарда левого желудочка произошли в течение 18 мес клинического наблюдения.

**Ключевые слова:** радиочастотная катетерная абляция, непрерывно рецидивирующая ортодромная АВ-реципрокная тахикардия, дополнительный путь проведения, тахикардия Кюмеля, аритмогенная кардиомиопатия.

## Clinical Case of Severe Heart Failure Treatment, Produced due to the Development of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in a Patient With Permanent Junctional Reciprocating Tachycardia (Coumel's Tachycardia) With Additional Left Lateral Accessory Pathway

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.91-96>

<sup>1,2</sup>A.V. ARDASHEV, <sup>1</sup>R.S. OVCHINNIKOV, <sup>1</sup>E.G. ZHELYAKOV, <sup>3</sup>A.V. IVANOVA, <sup>3</sup>Yu.Yu. FOMIN

<sup>1</sup>Federal Research Clinical Center for specialized types of health care and medical technologies of Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Institute of Postgraduate Education of Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia; <sup>3</sup>City hospital №4 of Vladimir, Vladimir region, Russia

Contact information: Ardashev A.V. E-mail: [ardashev@yahoo.com](mailto:ardashev@yahoo.com)

Thirty two years old man had history of atrioventricular re-entry tachycardia (AVRT) with concealed left-lateral accessory pathway (AP), 3–5 episodes per year, 30–40 minutes duration without hemodynamic compromise. Two years ago patient underwent ablation of concealed left lateral AP. After that tachycardia became malignant (high-frequent 150 beats-min, incessant (lasting up to 18 h/day), resistant to AAD, and led to development of tachycardia-induced cardiomyopathy (EF was 16%, and 2 episodes of pulmonary oedema). During redo EPS we verified AVRT with conduction via decremental retrograde left lateral AP which corresponded to the criteria of permanent junctional reciprocating tachycardia (PJRT). Ablation effectively ceased the arrhythmia. After 18 months of follow up there are no symptoms of heart failure and recurrence of arrhythmia. **Conclusions.** We present a case of effective treatment of severe heart failure in a patient with arrhythmogenic cardiomyopathy due to malignant course of incessant tachycardia AVRT with retrograde decremental conduction via left lateral AP. Ablation of AP eliminated of arrhythmia. After 18 months of follow up patient had signs of left ventricle reverse remodeling and had not heart failure symptoms.

**Key words:** radiofrequency catheter ablation; permanent junctional reciprocating tachycardia (PJRT); accessory pathway; arrhythmogenic cardiomyopathy, heart failure.

Непрерывно-рецидивирующая тахикардия атриоventрикулярного (АВ) соединения (permanent junctional atrioventricular

reciprocating tachycardia — PJRT) относится к особым формам синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта (WPW) и впервые была описана в 1967 г. П. Кюмелем [1–3]. В основе тахиаритмии лежит механизм *re-entry*, структурными составляющими петли *re-entry* являются миокард желудочков и предсердий, нормальное АВ-соединение и заднесептальное дополнительное

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 2: 91–96

АВ-соединение (ДАВС), обладающее свойствами декрементного ретроградного проведения [2]. Аритмический синдром у пациентов с PJRT чаще манифестирует в детском возрасте, но также может встречаться и у взрослых. Как правило, аритмия носит непрерывно рецидивирующий характер, резистентна к антиаритмической терапии и нередко приводит к формированию аритмогенной кардиомиопатии. Электрокардиографическими признаками PJRT являются длинный интервал RP', инвертированные волны P в отведениях II, III, aVF и положительные в V<sub>1</sub>, что отражает правостороннюю нижнесептальную локализацию ДАВС [4–9].

Мы представляем клинический случай успешного лечения непрерывно рецидивирующей ортодромной АВ-реципрокной тахикардии (АВРТ) с участием левого латерального ДАВС. Пациент Р., 1978 г.р., после 32 лет (на момент поступления в клинику в течение 4 лет) страдал приступами учащенного сердцебиения, которые возникали с частотой 1 раз в 3 мес, были непродолжительными (до 30–40 мин), не сопровождались нарушением гемодинамики, купировались спонтанно. В октябре 2012 г. было выполнено эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭФИ), установлен диагноз пароксизмальной ортодромной АВРТ с участием скрытого левого латерального ДАВС и проведена операция радиочастотной абляции (РЧА). В раннем послеоперационном периоде отмечался рецидив тахикардии, была назначена терапия амиодароном 200 мг/сут. После выписки из стационара тахикардический синдром трансформировался в вариант непрерывно-рецидивирующего течения. Несмотря на антиаритмическую терапию и медикаментозное лечение сердечной недостаточности (СН) в соответствии с текущими отечественными рекомендациями, у больного сохранялась выраженная тахисистолия и дважды за двухмесячный период (январь–февраль 2013 г.) развивался отек легких, купированный в стационаре. Резко снизилась толерантность к физической

нагрузке (соответствовала III функциональному классу по классификации NYHA), появились признаки СН (кардиомегалия, двусторонний гидроторакс и признаки асцита).

В октябре 2013 г. пациент был госпитализирован в нашу клинику на фоне постоянной суправентрикулярной тахикардии с частотой сердечных сокращений 150 уд/мин (рис. 1). По данным эхокардиографии выявлены дилатация всех камер сердца, митральная и трикуспидальная регургитация 3–4-й степени, легочная гипертензия (52 мм рт.ст.) и снижение фракции выброса до 16%. В стационаре были исключены ишемическая болезнь сердца, миокардит, дисфункция щитовидной железы как причины СН и аритмического синдрома.

Принимая во внимание злокачественное течение аритмического синдрома, прогрессирование СН, устойчивость к антиаритмическим препаратам, было принято решение выполнить эндокардиальное ЭФИ и РЧА субстрата аритмии по жизненным показаниям. В ходе операции по методике Seldinger через бедренные и подключичную вены были катетеризованы коронарный синус (CS), область верхушки правого желудочка (RVA). Исходно регистрировалась тахикардия с «узкими» комплексами QRS с длиной цикла 400 мс, наиболее ранняя ретроградная активация предсердий отмечалась в области латерального сектора фиброзного кольца митрального клапана (CS 1, 2), где величина интервала VA составляла 124 мс (рис. 2). Проведение маневров Мориади позволило провести дифференциальный диагноз, исключив предсердную и АВ-узловую реципрокную тахикардии как причины аритмического синдрома [5] (рис. 3).

Под рентгенологическим и эхокардиографическим контролем (внутрисердечная ЭхоКГ) выполнена пункция межпредсердной перегородки. Абляционный электрод проведен в полость левого предсердия, выполнена его анатомическая 3D-реконструкция. В области латеральных отделов фиброзного кольца митрального клапана на фоне клинической АВРТ верифицированы участок

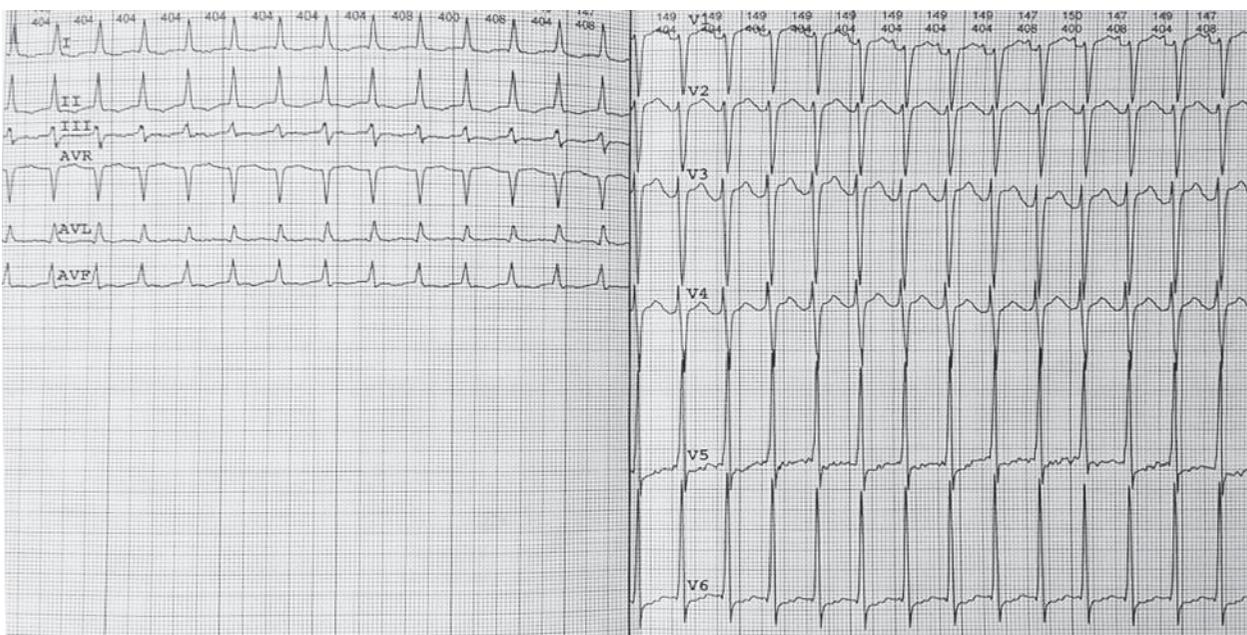


Рис. 1. 12 отведений поверхностной ЭКГ больного Р. при госпитализации.

На ЭКГ регистрируется тахикардия с «узкими» комплексами QRS, частотой 150 в минуту и интервалом R–P' > интервала P'–R.

регистрации потенциала ДАВС и ранняя ретроградная предсердная активация (рис. 4, см. цв. вклейку). В этой области было нанесено РЧ-воздействие (45 °С, 40 Вт, суммарной длительностью 90 с, ирригация 17 мл/мин), на фоне которого отмечалось купирование АВРТ на 3-й секунде воздействия (рис. 5). В ходе контрольного эндокардиального ЭФИ в течение 30 мин при желудочковой стимуляции сохранялась ВА-диссоциация. При программированной стимуляции предсердий [эффективный рефрактерный период АВ-соединения 500-260 мс, точка Венкебаха 315 мс, время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) 1120 мс, скорректированное ВВФСУ 520 мс] АВРТ не рецидивировала. Пациент был выписан из стационара на 2-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии без антиаритмической терапии.

По данным амбулаторного обследования, через 3 мес после операции аритмический синдром не рецидивировал, пациент отмечал значительное улучшение самочувствия, увеличение толерантности к физической нагрузке. При ЭхоКГ было зарегистрировано уменьшение степени регургитации на АВ-клапанах, снижение давления в легочной артерии с 52

до 40 мм рт.ст. и увеличение фракции выброса с 16 до 39%. Через 18 мес после операции пациент практически здоров, возобновил полноценную трудовую деятельность. По данным ЭхоКГ, отсутствуют признаки легочной гипертензии, фракция выброса левого желудочка 60%.

**Особые формы синдрома WPW.** Развитие аритмогенной кардиомиопатии чаще всего связано с непрерывно рецидивирующим вариантом течения аритмического синдрома [4, 6–9]. У пациентов с синдромом WPW подобный вариант течения аритмии характерен для особой формы этого синдрома — PJRT, которая, по сути, является ортодромной АВРТ с участием ретроградно проводящего, декрементного ДАВС заднесептальной локализации справа [3]. Кроме того, к особым формам синдрома WPW относят антидромные АВРТ с anterogradным проведением по добавочным трактам Махайма (атриофасцикулярные, нодофасцикулярные и нодовентрикулярные тракты). Общим для этой категории пациентов является наличие добавочных трактов, обладающих свойствами декрементного и исключительно однонаправленного проведения [3].

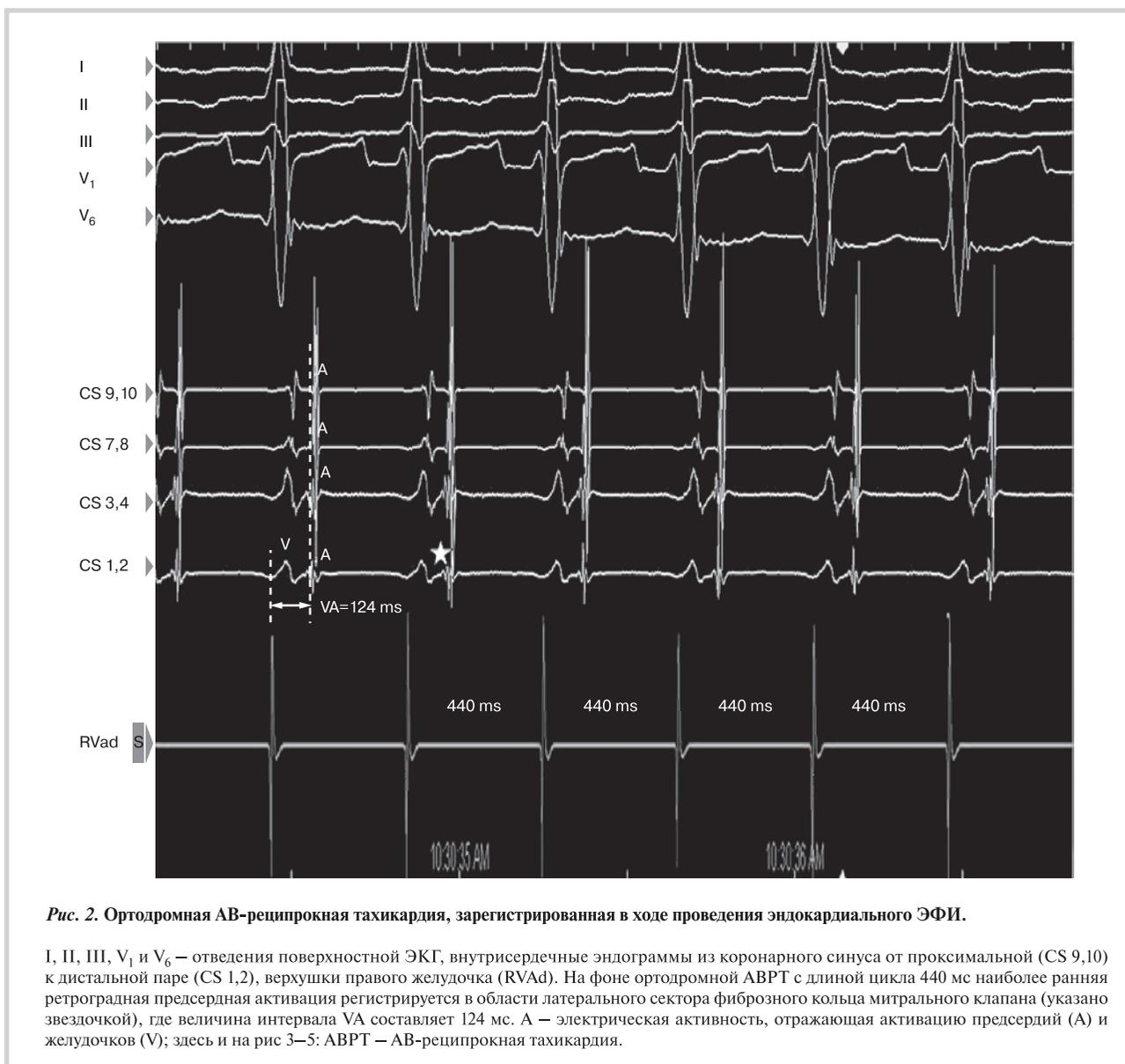


Рис. 2. Ортодромная АВ-реципрокная тахикардия, зарегистрированная в ходе проведения эндокардиального ЭФИ.

I, II, III, V<sub>1</sub> и V<sub>6</sub> — отведения поверхностной ЭКГ, внутрисердечные эндограммы из коронарного синуса от проксимальной (CS 9,10) к дистальной паре (CS 1,2), верхушки правого желудочка (RVAd). На фоне ортодромной АВРТ с длиной цикла 440 мс наиболее ранняя ретроградная предсердная активация регистрируется в области латерального сектора фиброзного кольца митрального клапана (указано звездочкой), где величина интервала VA составляет 124 мс. А — электрическая активность, отражающая активацию предсердий (А) и желудочков (V); здесь и на рис 3–5: АВРТ — АВ-реципрокная тахикардия.

Представленный клинический пример демонстрирует возможные последствия неэффективной РЧА, приведшей к изменению характера течения аритмического синдрома, его озлокачествлению и развитию аритмогенно обусловленной терминальной стадии СН. По сути, после первичной сессии РЧА АВРТ у нашего пациента стала соответствовать критериям диагноза PJRT, а именно: непрерывно рецидивирующее течение тахикардического синдрома (длительность тахикардии более 12 ч в сутки); верификация в ходе эндокардиального ЭФИ ортодромной АВРТ с участием декрементного ретроградно проводящего ДАВС; начало тахикардии без предшествующей экстрасистолии [4]. Отличиями от «классической» PJRT являлись возможная ятрогенность, т.е. изменение характера течения аритмического синдрома после первичной сессии РЧА и нетипичная для PJRT левосторонняя локализация ДАВС. В данном случае трудно провести дифференциальный диагноз между истинной PJRT с левосторонней локализацией ДАВС и ятрогенно обусловленным ухудшением варианта клинического течения АВРТ. Относительно доброкачественный характер аритмии перед первой сессией РЧА позволяет предположить,

что исходно пациент страдал «классической» АВРТ с участием скрытого левого ДАВС, обладающего свойствами бескрементного ретроградного проведения. Можно также предположить, что первая сессия РЧА не устранила полностью проведение по ДАВС, но привела к изменению электрофизиологических характеристик ДАВС. Результатом этой модификации могла стать элиминация скрытого антероградного проведения по ДАВС, суть которого заключается в том, что импульс, выйдя из синусного узла, частично антероградно деполяризует ДАВС, вводит его в состояние рефрактерности. При этом волна деполяризации, проводящаяся антероградно через нормальное АВ-соединение, пучок Гиса и далее до миокарда желудочков, не может ретроградно вернуться на предсердия по ДАВС, так как последнее находится в состоянии рефрактерности [3]. Ухудшение течения аритмического синдрома после первичной РЧА, на наш взгляд, связано с элиминацией этого, по сути, «защитного» механизма, не позволяющего тахикардии носить непрерывно рецидивирующий характер. В результате ДАВС приобрело свойства декрементного однонаправленного, исключительно ретроградного проведения. Клинически

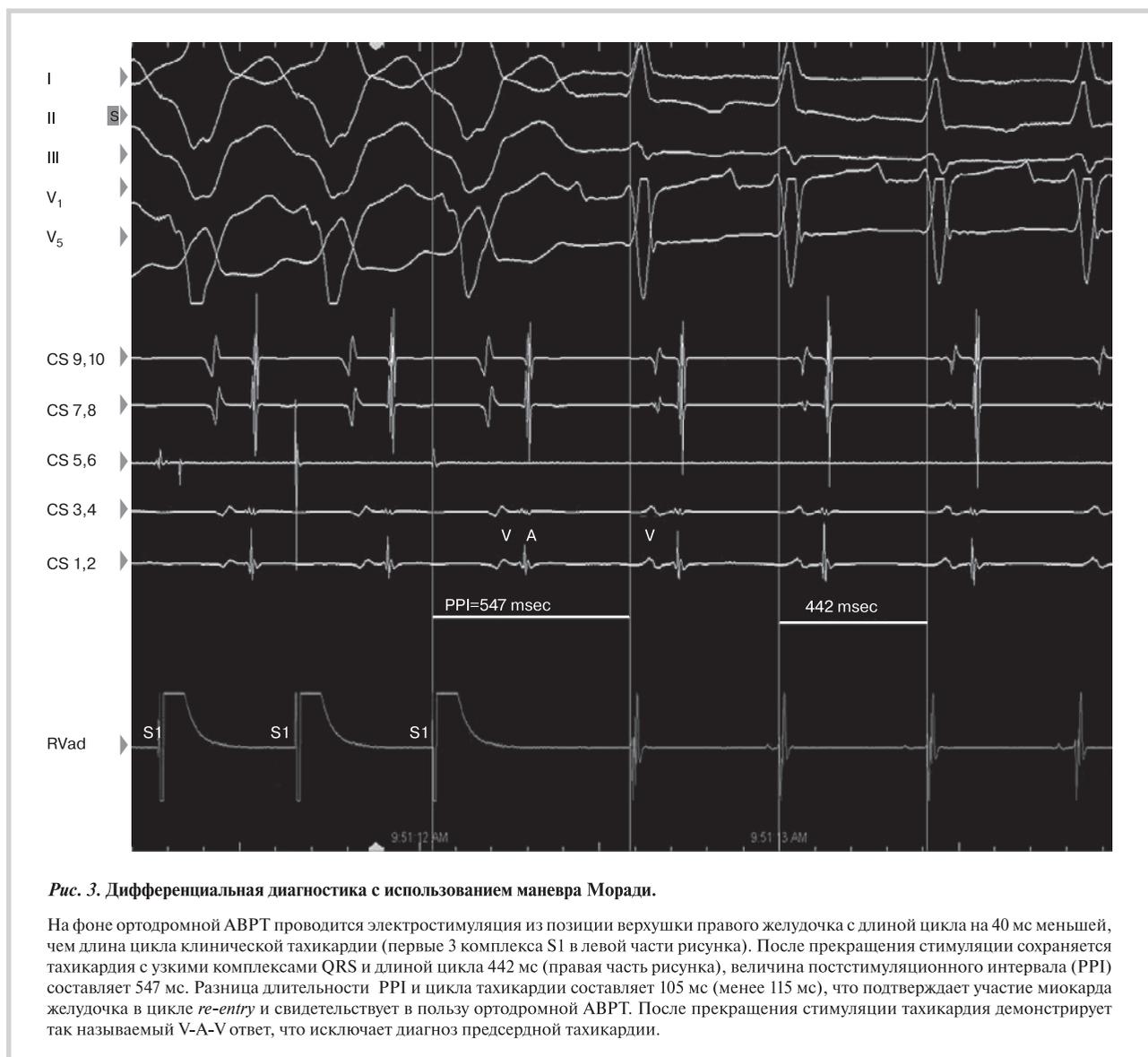


Рис. 3. Дифференциальная диагностика с использованием маневра Морачи.

На фоне ортодромной АВРТ проводится электростимуляция из позиции верхушки правого желудочка с длиной цикла на 40 мс меньшей, чем длина цикла клинической тахикардии (первые 3 комплекса S1 в левой части рисунка). После прекращения стимуляции сохраняется тахикардия с узкими комплексами QRS и длиной цикла 442 мс (правая часть рисунка), величина постстимуляционного интервала (PPI) составляет 547 мс. Разница длительности PPI и цикла тахикардии составляет 105 мс (менее 115 мс), что подтверждает участие миокарда желудочка в цикле *re-entry* и свидетельствует в пользу ортодромной АВРТ. После прекращения стимуляции тахикардия демонстрирует так называемый V-A-V ответ, что исключает диагноз предсердной тахикардии.

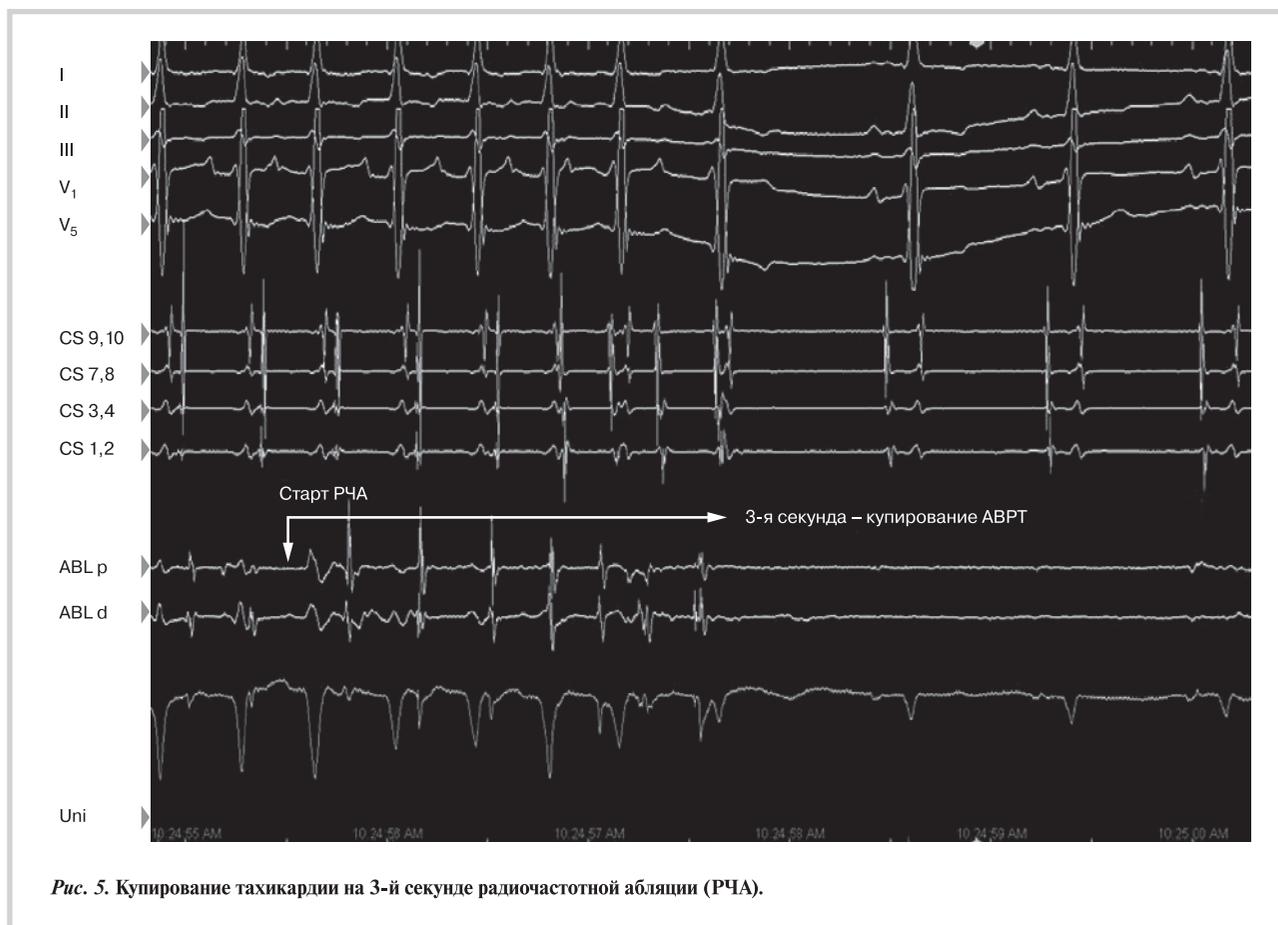


Рис. 5. Купирование тахикардии на 3-й секунде радиочастотной абляции (РЧА).

это сопровождалось резким ухудшением течения аритмии, развитием аритмогенной кардиомиопатии и в конечном итоге терминальной стадии СН.

Возможно, что изначально у пациента имелся диагноз PJRT с левосторонней локализацией латерального скрытого и «медленного» ДАВС. В 2006 г. А. Meiltz и соавт. опубликовали результаты наблюдения за 49 взрослыми (средний возраст  $43 \pm 16$  лет) пациентами с диагнозом PJRT. Было установлено, что на долю этой

тахикардии приходится не более 1% всех ортодромных АВРТ. В 47% случаев PJRT характеризовалась непрерывно рецидивирующим течением и сопровождалась развитием аритмогенной кардиомиопатии в 16% случаев. Левосторонняя локализация ДАВС встречалась в 14% всех случаев PJRT, как правило, не ассоциировалась с непрерывно рецидивирующим течением аритмического синдрома и не сопровождалась развитием аритмогенной кардиомиопатии [4].

#### Сведения об авторах:

**ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва**

Ардашев А.В. – д.м.н., проф., зав. отделением; зав. кафедрой кардиологии ФГБУ ИПК ДПО ФМБА России, Москва.

Желяков Е.Г. – к.м.н., врач-кардиолог.

Овчинников Р.С. – к.м.н., сердечно-сосудистый хирург.

**ГБУЗ Владимирской области Городская больница №4 г. Владимира**

Отделение неотложной кардиологии №2

Фомин Ю.Ю. – зав. отделением, врач высшей категории.

Иванова А.В. – врач-кардиолог высшей категории.

E-mail: ardashev@yahoo.com

#### Information about the author:

**Federal Research Clinical Center for specialized types of health care and medical technologies of Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia**

Electrophysiology department

Ardashev A.V. – MD, professor.

E-mail: ardashev@yahoo.com

## ЛИТЕРАТУРА

- Coumel P., Cabrolo C., Fabiato A., Gourgon R., Slama R. Tachycardie permanent par rhythm reciproque. Preuves du diagnostic par stimulation auriculaire et ventriculaire. Arch Mal Coeur 1967;60:1830–1837.
- Coumel P. Junctional reciprocating tachycardias. The permanent and paroxysmal forms of A–V nodal reciprocating tachycardias. J Electrocardiol 1975;8:79–90.
- Ardashev A.V. Wolff–Parkinson–White syndrome: Clinical aspects, diagnosis, treatment. Moscow: Medpraktika-M 2014; 160 p. Russian (Ардашев А.В. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта: клиника, диагностика, лечение. М.: Медпрактика-М 2014; 160 с.).
- Meiltz A., Weber R., Halimi F., Defaye P., Boveda S., Tavernier R., Kalusche D., Zimmermann M. Permanent form of junctional reciprocating tachycardia in adults: peculiar features and results of radiofrequency catheter ablation. Europace 2006;8:21–28.
- Knight B., Ebinger M., Oral H., Kim M., Sticherling C., Pelosi F., Michaud G., Strickberger A., Morady F. Diagnostic value of tachycardia feature and pacing maneuvers during paroxysmal supraventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 2000;36:574–582.
- Critelli G. Recognizing and managing permanent junctional reciprocating tachycardia in the catheter ablation era. J Cardiovasc Electrophysiol 1997;8:226–236.
- Gaita F., Haissaguerre M., Giustetto C., Fischer B., Riccardi R., Richiardi E., Scaglione M., Lamberti F., Warin J.-F. Catheter ablation of permanent junctional reciprocating tachycardia with radiofrequency current. J Am Coll Cardiol 1995;25:648–654.
- Blair J., George J., Guiraudon G., Yee R., Fujimura O., Boahene A., Sharma A. Results of operative therapy in the permanent form of junctional reciprocating tachycardia. Am J Cardiol 1989;63:1074–1079.
- Sun Y., Arruda M., Otomo K., Beckman K., Nakagawa H., Calame J., Po S., Spector P., Lustgarten D., Herring L., Lazzara R., Jackman W. Coronary sinus-ventricular accessory connections producing posteroseptal and left accessory pathways. Circulation 2002;106:1362–1367.

Поступила 10.06.15 (Received 10.06.15)

Окончание. Начало на стр. 90

Стоимость публикации одного тезиса (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

Реквизиты для перечисления средств за публикацию тезисов:

Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс».

127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, оф. 213,

ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты: р/с № 40703810938120000359 в ОАО «Сбербанк

России» г. Москва, БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос

за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах Московского междуна-

родного Форума кардиологов 2016.

**ВНИМАНИЕ!** Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 февраля 2016 г. Убедительная просьба, заблаговременно подавать ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

**Выставка**

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;

- Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

**E-mail для заявки на участие в научной программе:** [programma.cardio@gmail.com](mailto:programma.cardio@gmail.com)

**E-mail для заявки на участие в выставке:** [vistavka.cardio@gmail.com](mailto:vistavka.cardio@gmail.com)

**Проживание**

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Форума гостиницах «Спутник», «Салют» и др. Официальным туроператором (бронирование гостиниц, организация трансфера и культурная программа) является ДМС. По вопросам бронирования гостиницы, трансфера и культурной программы обращаться к Смирновой Надежде тел: +7 495 664 3024, +7 929 960 6092, +7 903 107 9716,

E-mail: [NSmirnova@d-m-c.ru](mailto:NSmirnova@d-m-c.ru).

**Бронирование номеров будет осуществляться только для тех участников Форума, которые оплатили стоимость брони.**

**Свидетельства с кредитными часами**

По завершению Форума все зарегистрированные участники получают индивидуальные свидетельства в рамках непрерывного медицинского образования Минздрава РФ с 15 кредитными часами.

**Регистрация**

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе V Международного форума кардиологов и терапевтов не требуются. При этом все зарегистрированные делегаты получают портфель участника также без оплаты. Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 3 марта 2016 г по электронному адресу: [registraciya.cardio@gmail.com](mailto:registraciya.cardio@gmail.com).

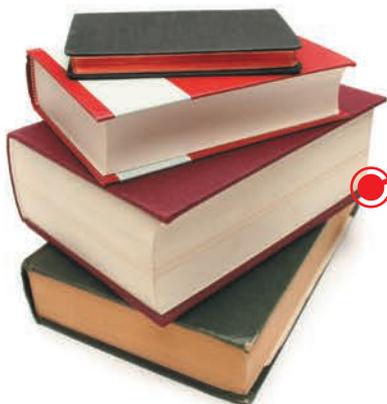


# БИБЛИОТЕКА ВРАЧА

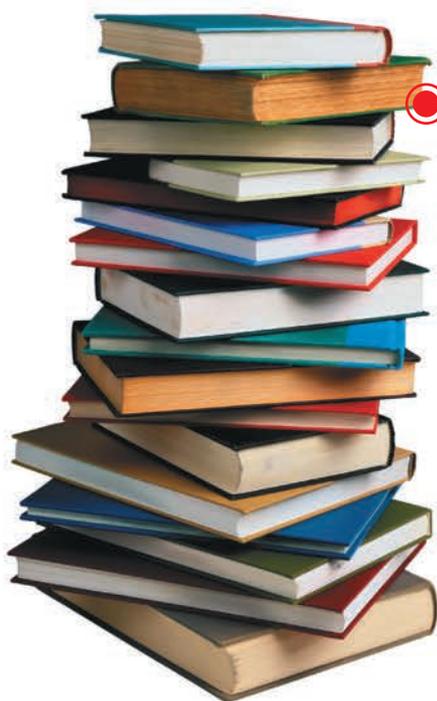
на портале

[www.medvestnik.ru](http://www.medvestnik.ru)

Доступно в  
App Store



более **1 400**  
научно-медицинских статей  
по специальности  
**«КАРДИОЛОГИЯ»**



Более **10 500** материалов  
по **30** врачебным  
специальностям

**МЕСЯЦ БЕСПЛАТНОЙ ПОДПИСКИ**  
на статьи по интересующей  
специальности  
**ПРИ РЕГИСТРАЦИИ**  
на [www.medvestnik.ru](http://www.medvestnik.ru)

**НОВИНКА**

**СМОТРИТЕ НА МЕДВЕСТНИК-ТВ**

Новости и события медицины  
Актуальные репортажи с мероприятий  
Видео лекции и интервью  
с ведущими специалистами

Реклама

16+

# ИБС ХСН Следите за пульсом



## Если пульс идёт на приступ...

- Уменьшение симптомов ИБС и ХСН<sup>1</sup>
- Улучшение прогноза ХСН<sup>1</sup>
- Надежный контроль ЧСС<sup>1</sup>
- Комбинированная терапия с  $\beta$ -адреноблокаторами<sup>1</sup>

### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

**Состав\***. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа\***. Антиангинальное средство. **Показания к применению\***. Симптоматическая терапия стабильной стенокардии. Симптоматическая терапия стабильной стенокардии при ишемической болезни сердца у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин: при переносимости или наличии противопоказаний к применению  $\beta$ -адреноблокаторов, в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы  $\beta$ -адреноблокатора. **Терапия хронической сердечной недостаточности\***. Терапия хронической сердечной недостаточности II-IV класса по классификации NYHA с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин в комбинации со стандартной терапией, включающей в себя терапию  $\beta$ -адреноблокаторами, или при переносимости или наличии противопоказаний к применению  $\beta$ -адреноблокаторов. **Способ применения и дозы\***. Симптоматическая терапия стабильной стенокардии. Начальная доза препарата не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки у пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® составляет 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки. Если симптомы сохраняются в течение 3-4 недель и если начальная дозировка хорошо переносится и ЧСС в состоянии покоя остается более 60 ударов в минуту, доза может быть увеличена до следующего уровня. Поддерживающая доза ивабрадина не должна превышать 7,5 мг 2 раза в день. Применение ивабрадина следует прекратить, если симптомы стенокардии не уменьшаются, если улучшение незначительно или если не наблюдается клинически значимого снижения ЧСС в течение 3 месяцев терапии. **Терапия хронической сердечной недостаточности\***. Рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® для пациентов младше 75 лет составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) (для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® составляет 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки). После двух недель применения суточная доза препарата Кораксан® может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки) и до 10 мг (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте 75 лет и старше, если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд/мин. В случае, если ЧСС стабильно ниже 50 уд/мин или в случае проявления симптомов брадикардии, таких как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, доза может быть уменьшена до 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки. Для всех показаний. Если в процессе применения препарата ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд/мин или если у пациента отмечаются симптомы брадикардии, доза препарата должна быть снижена до более низкого уровня. Если ЧСС остается менее 50 уд/мин или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение препарата следует прекратить. **Противопоказания\***. Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность; синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоканазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефинавир, ритонавир) и нефазодон (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет; дефицит лактазы, переносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Особые указания\***. У пациентов с симптоматической стенокардией ивабрадин показан только в качестве симптоматической терапии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий у таких пациентов. Перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное наблюдение. **Нарушения сердечного ритма\***. Ивабрадин не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла. Во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий. У пациентов, принимающих ивабрадин, повышен риск развития фибрилляции предсердий. Если во время терапии возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть рассмотрено повторно. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрисердечной проводимости и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. Ивабрадин не рекомендован к применению у пациентов с AV блокадой II степени. **Применение у пациентов с брадикардией\***. Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд/мин. Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата или прекратить, если ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией. Применение препарата Кораксан® совместно с БМКК, урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано. Следует с осторожностью применять Кораксан® у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA. Не рекомендуется назначать препарат непосредственно после перенесенного инсульта. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки препарат следует принимать с осторожностью. **Артериальная гипотензия\***. Назначать с осторожностью. **Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии\***. Прием препарата следует прекратить за 24 часа до проведения электрической кардиоверсии. Кораксан® не следует назначать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT. Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии, требуются мониторинг АД. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами\***. **Противопоказанные сочетания\***: сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, дилтиазем или верапамил. **Нежелательные сочетания\***: лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. **Сочетания, требующие осторожности\***: некалийсберегающие диуретики (диуретики группы тиазидов и «петлевые» диуретики), другие умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4. **Беременность и период лактации\***. Противопоказан. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций\***. Возможное возникновение временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание. **Побочное действие\***. *Очень часто*: изменения световосприятия (фотопсия). *Часто*: нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, неконтролируемое изменение АД, фибрилляция предсердий. *Нечасто*: изменения световосприятия (фотопсия). *Часто*: нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочковая экстрасистолия, недомогание, астения, повышенная утомляемость, спазмы мышц, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ, выраженное снижение АД. *Редко*: эритема, кожный зуд, крапивница, недомогание. *Очень редко*: AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. **Передозировка\***. **Фармакологическое действие\***. Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании I-канала синусового узла, контролирующего спонтанную диастолическую деполаризацию в синусовом узле и регулирующий частоту сердечных сокращений (ЧСС). Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС. **Форма выпуска\***: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российский предприниматель ООО «Сердикс» по 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

\*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Представительство АО «Лаборатории Сервье»: 115054, г. Москва, Павелецкая пл. д. 2, стр. 3. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

Реклама



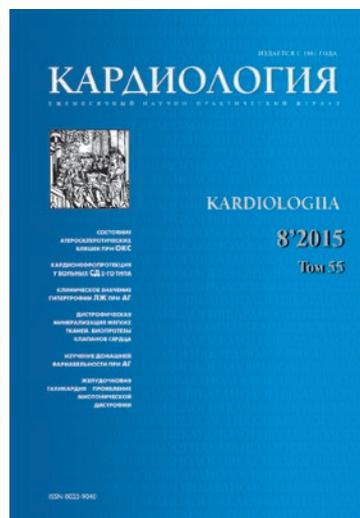
ПОДПИСКА

# КАРДИОЛОГИЯ

www.bionika-media.ru

## Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском Доме Бионика Медиа!  
Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.



## Стоимость подписки на 2016: Годовая подписка (12 выпусков):

Для индивидуальных подписчиков

**3 102 руб. 00 коп.**

Для организаций

**7 824 руб. 00 коп.**

## Первое полугодие (6 выпусков):

Для индивидуальных подписчиков

**1 702 руб. 80 коп.**

Для организаций

**4 320 руб. 00 коп.**

## Комплект (1-е полугодие 2016г.)

«Кардиология» с журналом «Stroke»

**4 792 руб. 00 коп.**

Для оформления подписки обратитесь по телефону **8 (495) 332-02-63**

Или по e-mail: [subscription@bionika-media.ru](mailto:subscription@bionika-media.ru)

Наши менеджеры помогут подобрать Вам удобную форму доставки издания, а так же подготовят необходимые документы. Так же Вы можете оформить подписку на сайте [www.cardio-journal.ru](http://www.cardio-journal.ru), в том числе и на on-Line версию журнала.

Оформить подписку вы так же можете в любом почтовом отделении:

### В каталоге «Газеты и журналы» Агентство Роспечать

71440 Для индивидуальных подписчиков  
(Полугодовая)

71441 Для организаций (Полугодовая)

### В объединенном каталоге «Пресса России»

61026 Для индивидуальных подписчиков  
(Полугодовая)

61170 Для организаций (Полугодовая)

### В каталоге Российской прессы «Почта России»

10805 Для индивидуальных подписчиков  
(Полугодовая)

10806 Для организаций (Полугодовая)

И в альтернативных подписных агентствах:

**ООО «Урал Пресс»**  
<http://www.ural-press.ru>

**ООО «Информнаука»**  
<http://informnauka.com>

**ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»**  
<http://pinform.spb.ru/>

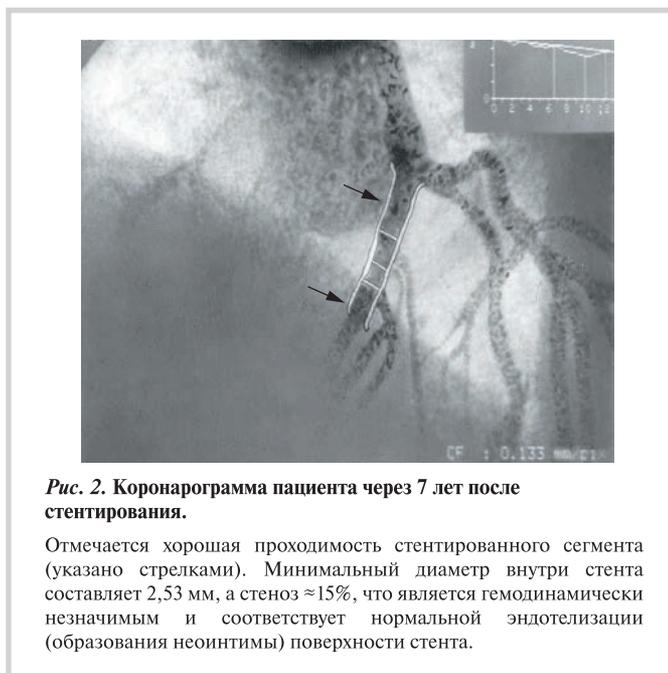
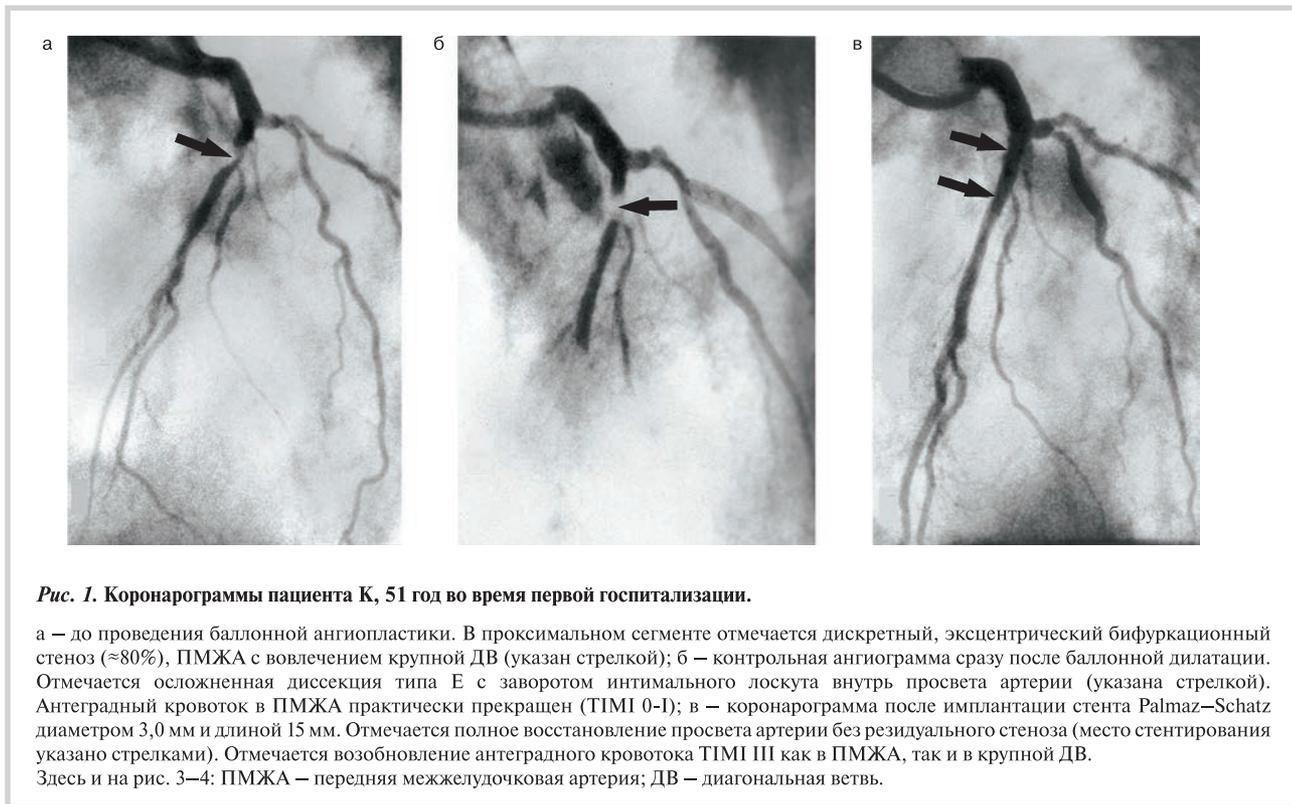
16+ Реклама

bionika media

КАРДИОЛОГИЯ

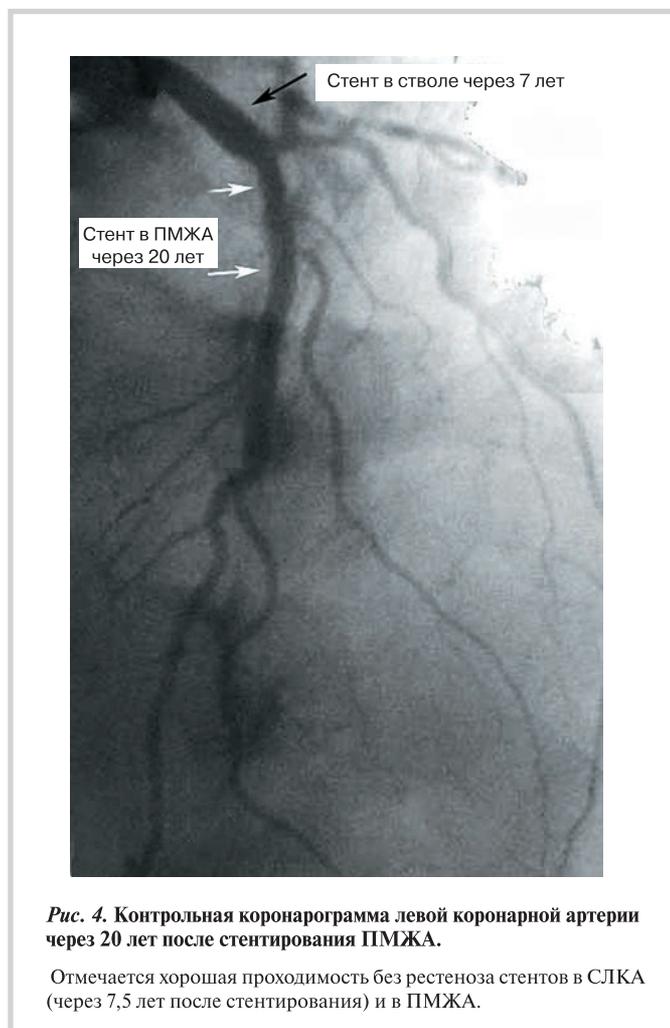
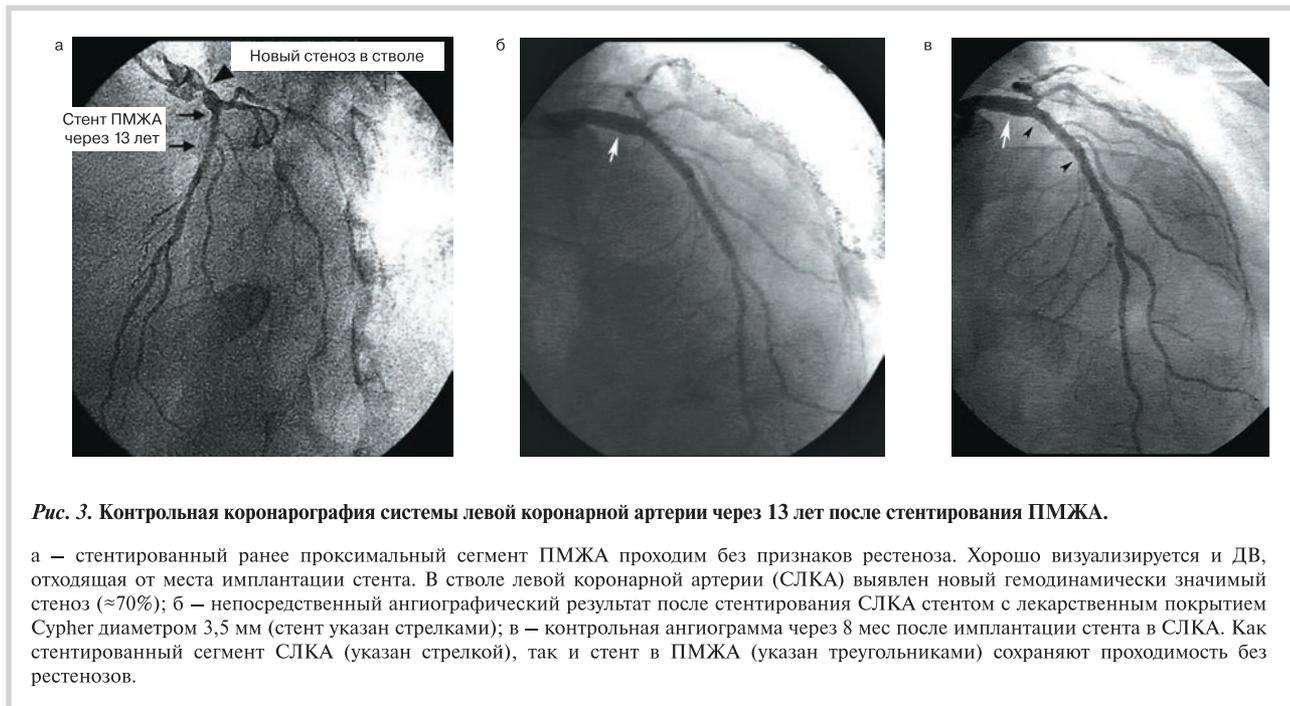


Рисунки к ст. Бабунашвили М.А. и соавт. «Двадцатилетний опыт имплантации коронарных стентов в России»





*Рисунки к ст. Бабунашвили М.А. и соавт. «Двадцатилетний опыт имплантации коронарных стентов в России»*



# ЭКВАМЕР®

АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

**1 капсула 1 раз в день**  
**УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,**  
**УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

**Эквимер®** – единственная  
тройная фиксированная  
комбинация для  
комплексной терапии  
пациентов с артериальной  
гипертензией и дислипидемией<sup>1</sup>



## ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- ◆ **24-часовая эффективная терапия** артериальной гипертензии и дислипидемии со статистически значимым снижением уровня АД, ОХС<sup>2,\*</sup>
- ◆ **Благоприятный профиль безопасности** с отсутствием клинически значимого отклонения уровня печеночных ферментов и креатинина крови<sup>2</sup>
- ◆ **Высокая приверженность терапии** благодаря однократному приему<sup>3</sup>

\* См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквимер®

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%D0%90%D0%BC%D0%B8%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%BF%D0%B8%D0%BD%2b%D0%9B%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%B+%D1%80%D0%BE%D0%B7%D1%83%D0%B2%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%D&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
2. Карпов Ю.А. Кардиология, 2015; 55(9): 10–15.
3. Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal, 2013; 34: 2194.

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): Россия, 119049, Москва,  
4-й Добрынинский переулок, 8. Тел.: +7 (495) 987 15 55, факс: +7 (495) 987 15 56.  
[www.g-richter.ru](http://www.g-richter.ru)

Для медицинских и фармацевтических работников.

 **ГЕДЕОН РИХТЕР**

На правах рекламы

Рисунок к ст. Фоякина А.В. и соавт. «Артериальная гипертензия и оптимизация медикаментозной профилактики ишемического инсульта»

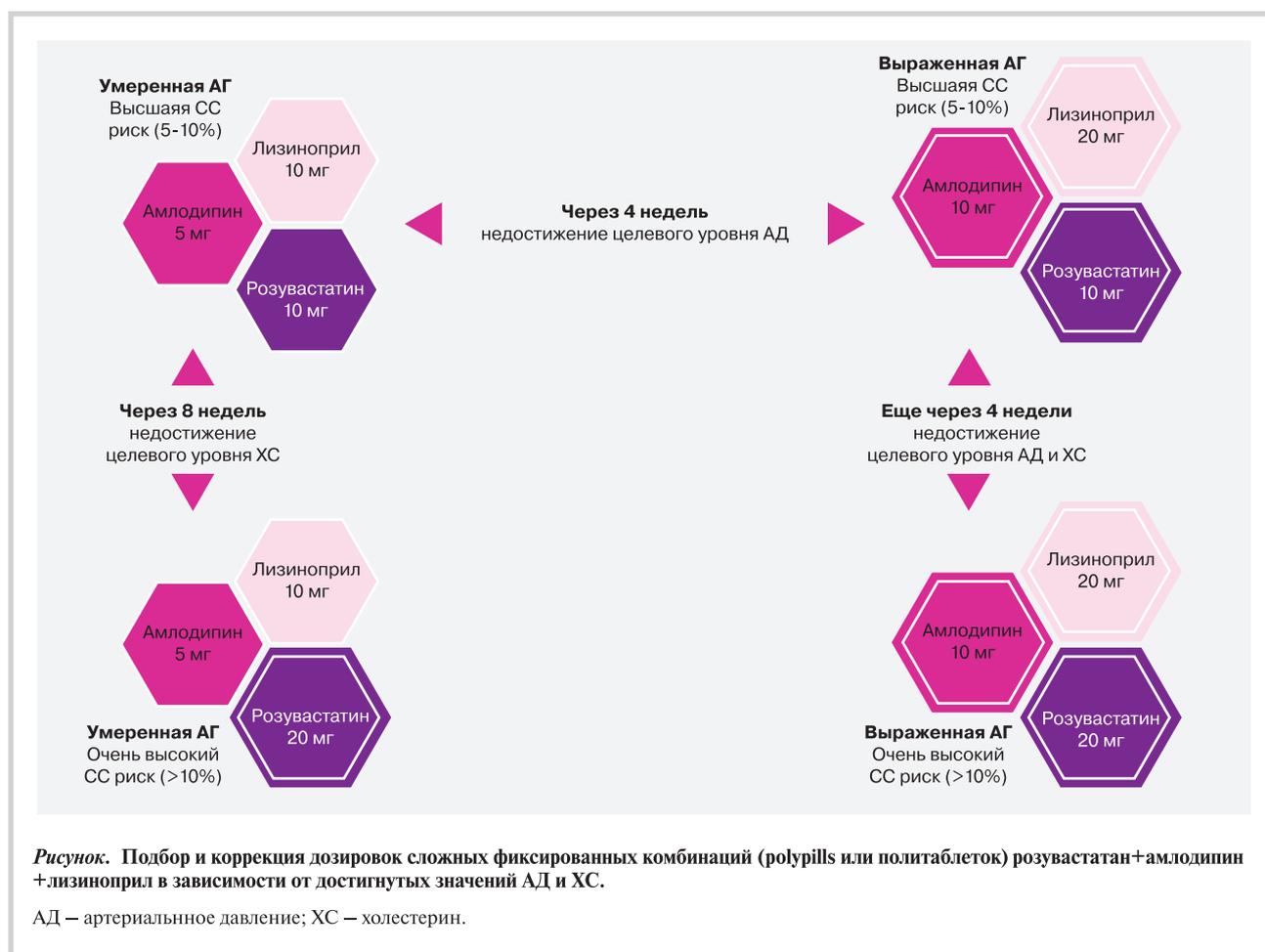


Рисунок. Подбор и коррекция дозировок сложных фиксированных комбинаций (polypills или политаблеток) розувастатин+амлодипин+лизиноприл в зависимости от достигнутых значений АД и ХС.

АД – артериальное давление; ХС – холестерин.

# XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 11–14 апреля 2016



## УЧАСТИЕ В РАБОТЕ XXIII РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–14 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА  
В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ МОСКВЫ,  
КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12

- ◆ **Новое направление Конгресса** – создание научной площадки для института главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации. Участники Конгресса получат возможность ознакомиться с основными достижениями, приоритетными направлениями и перспективами развития различных областей здравоохранения, главные внештатные специалисты – представить свои научные школы и новейшие клинические рекомендации вверенных им отраслей медицинской науки.

### Регистрация и заявки участников на сайте [www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru).

Предварительная регистрация на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

Полная информация по Конгрессу размещена на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

### ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ Внутренние болезни
- ◆ Гастроэнтерология
- ◆ Гинекология
- ◆ Кардиология
- ◆ Клиническая фармакология
- ◆ Педиатрия (антибактериальная терапия)
- ◆ Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- ◆ Педиатрия (догоспитальная помощь)
- ◆ Педиатрия (кардиология)
- ◆ Педиатрия (скорая и неотложная помощь)
- ◆ Клиническая иммунология и аллергология

Курс обучения 16 академических часов. Запись слушателей предварительная, не позднее первого дня работы Школы. По окончании Школы выдается Сертификат с лицензией образовательного учреждения. Слушатели, обучающиеся по направлению Организации, получают Свидетельство на 4–16 кредитов.

### ТЕЗИСЫ:

- ◆ Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 15 января 2016 г.
- ◆ Стоимость публикации одной работы составляет 500 рублей с учетом НДС.

### КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ:

#### КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ Внутренние болезни
- ◆ Гастроэнтерология
- ◆ Кардиология
- ◆ Клиническая фармакология
- ◆ Провизор
- ◆ Стоматология

В Конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени

#### КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- ◆ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В Конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4–6 курсов медицинских и фармацевтических вузов

В студенческих работах допускается один соавтор-студент

## МОСКВА

<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

### КОНТАКТЫ:

Общие вопросы: [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru)

Тезисы: [tesis@chelovekilekarstvo.ru](mailto:tesis@chelovekilekarstvo.ru)

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: [trud@chelovekilekarstvo.ru](mailto:trud@chelovekilekarstvo.ru)

Выставка: [stend@chelovekilekarstvo.ru](mailto:stend@chelovekilekarstvo.ru)

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 5, оф. 210,

Тел./факс: +7 (499) 584 4516



16+ Реклама

Рисунок к ст. Ардашева А.В. и соавт. «Лечение тяжелой сердечной недостаточности, обусловленной аритмогенной кардиомиопатией, у пациента с непрерывно рецидивирующей тахикардией Кюмеля с левосторонней локализацией добавочного пути проведения»

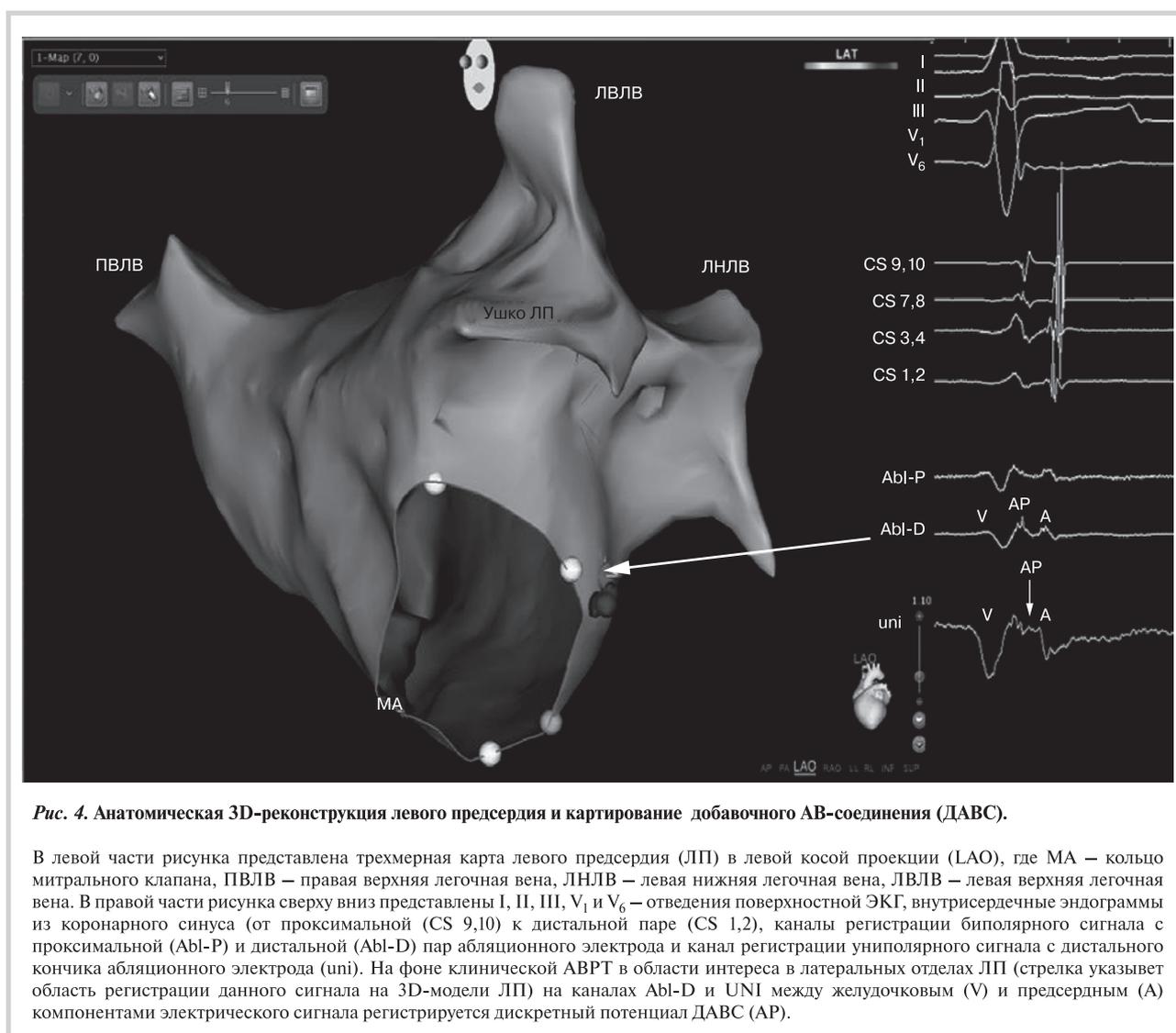


Рис. 4. Анатомическая 3D-реконструкция левого предсердия и картирование добавочного АВ-соединения (ДАВС).

В левой части рисунка представлена трехмерная карта левого предсердия (ЛП) в левой косо́й проекции (LAO), где МА – кольцо митрального клапана, ПВЛВ – правая верхняя легочная вена, ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена, ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена. В правой части рисунка сверху вниз представлены I, II, III, V<sub>1</sub> и V<sub>6</sub> – отведения поверхностной ЭКГ, внутрисердечные эндограммы из коронарного синуса (от проксимальной (CS 9,10) к дистальной паре (CS 1,2), каналы регистрации биполярного сигнала с проксимальной (Abl-P) и дистальной (Abl-D) пар абляционных электродов и канал регистрации униполярного сигнала с дистального кончика абляционного электрода (uni). На фоне клинической АВРТ в области интереса в латеральных отделах ЛП (стрелка указывает область регистрации данного сигнала на 3D-модели ЛП) на каналах Abl-D и UNI между желудочковым (V) и предсердным (A) компонентами электрического сигнала регистрируется дискретный потенциал ДАВС (AP).