

КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

№ 3 (14), 2017

Председатель редакционного совета

Е.В. Шляхто

Главный редактор

Д.В. Дупляков



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

№ 3 (14), 2017

Главный редактор (Editor-in-Chief)

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

Редакторы по направлениям (Associate Editors)

Артериальная гипертензия

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

Фундаментальная кардиология

Чернова Анна Александровна, доктор медицинских наук (Красноярск)

Интервенционная кардиология

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

Кардиоонкология

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

Кардионефрология

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

Кардионеврология

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

Проблемы гемостаза

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

Генетика в кардиологии

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

Неотложная кардиология

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

Клинические случаи

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

Клинические задачи

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

Клинические исследования

Беграмбекова Юлия Леоновна (Москва)

Электрофизиология и аритмии

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

Журнал издается совместно

с Российским кардиологическим обществом

Председатель редакционного совета (Editorial Council President)

Шляхто Евгений Владимирович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)

Заместитель главного редактора (Deputy Editor)

Котовская Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Лебедев Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)

Выговский Александр Борисович, кандидат медицинских наук (Калининград)

Медицинские изображения

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

Эхокардиография

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

Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний

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

Клиническая кардиология

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

Ишемическая болезнь сердца

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

Коморбидность

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

Сердечная недостаточность

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

Сердечно-сосудистая хирургия

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

Женщины и сердечно-сосудистые заболевания

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

Профилактическая кардиология

Ахмеджанов Надир Мигдатович, кандидат медицинских наук (Москва)

Метаболизм

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

Сестринское дело в кардиологии

Шнейдер Валентина Александровна (Калининград)

Атеросклероз

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

Некоронарогенные заболевания

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

Тромбозмболия легочной артерии

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

Синкопальные состояния

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

Качество медицинской помощи в кардиологии

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

Редакционный совет (Editorial Board)

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

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

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-49985 от 24.05.2012

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

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

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

Издатель

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

Все права защищены.

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

Медицинский редактор Ефимова Ольга, myahar@geotar.ru

Верстка Мореева Т.М.

Корректор Макеева Е.И.

Подписано в печать 28.09.2017

Тираж 5000 экземпляров.

Формат 60×90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 11.

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография».

Филиал «Чеховский Печатный Двор».

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

Заказ №

СОДЕРЖАНИЕ

- 5 **ОТ РЕДАКЦИИ**
- 6 **НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ**
- АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ**
- 15 *Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Дупляков Д.В.*
Проблемы оказания кардиологической помощи пациентам старческого возраста: статус и перспективы. Часть 1. Ишемическая болезнь сердца
- 22 *Медведева Е.А.*
Тропические болезни вызывающие поражение миокарда
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**
- 33 *Беграмбекова Ю.Л.*
Доказательная медицина за пределами доверительных интервалов
- 40 *Терегулов Ю.Э., Максумова Н.В., Салымова Л.Ф., Максимова М.С., Прокопьева С.Н.*
Возрастная динамика интегральных показателей кровообращения у пациентов без выраженной соматической патологии
- 47 *Гаврилова Н.Е., Жаткина М.В.*
Лодыжечно-плечевой индекс: расширение диагностических возможностей
- 51 *Золотовская И.А., Дупляков Д.В., Давыдкин И.Л., Романчук Н.П.*
Влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости во взаимосвязи с показателями эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий (результаты исследования АЛИСА)
- 57 *Фролов А.А., Шарабрин Е.Г., Фомин И.В., Починка И.Г., Савенков А.Г., Фролов И.А.*
Прогностическое значение индекса реваскуляризации при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST
- В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ**
- 65 *Павлова Т.В., Дупляков Д.В.*
Использование прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике
- 70 *Павлова Т.В.*
Возможности кандесартана в лечении артериальной гипертонии
- КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- 75 *Шишкова А.В.*
Анализ электрокардиограммы у пациента 75 лет с впервые выявленным синдромом Бругада
- ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ МОДУЛЬ**
- 78 *Дьячков В.А., Рубаненко А.О.*
Диагностика шумов сердца в кардиологии. Часть 1. Общая информация о шумах сердца
- 84 **АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ**

CONTENT

- 5 **EDITORIAL**
- 6 **NEWS OF CARDIOLOGY**
- REVIEWS**
- 15 *Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Duplyakov D.V.*
Problems of providing cardiac care for later-life patients: status and prospects. Part 1. Ischemic heart disease
- 22 *Medvedeva E.A.*
Tropical diseases that cause myocardial damage
- ORIGINAL RESEARCHES**
- 33 *Begrambekova Ju.L.*
Evidence based medicine outside confidence intervals
- 40 *Teregulov Yu.E., Maksumova N.V., Salyamova L.F., Maksimova M.S., Prokopieva S.N.*
Age dynamics of integral circulatory parameters in patients without severe somatic pathology
- 47 *Gavrilova N.E., Zhatkina M.V.*
Ankle-brachial index: extension of diagnostic area
- 51 *Zolotovskaya I.A., Duplyakov D.V., Davydkin I.L., Romanchuk N.P.*
Effect of anticoagulant therapy on arterial stiffness parameters in relation to endothelial dysfunction characteristic values in patients with atrial fibrillation (results of the ALICE study)
- 57 *Frolov A.A., Sharabrin E.G., Fomin I.V., Pochinka I.G., Savenkov A.G., Frolov I.A.*
Prognostic value of the revascularization index in ST-segment elevation myocardial infarction
- TO PRACTITIONER'S CONSULT**
- 65 *Pavlova T.V., Duplyakov D.V.*
Administration of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in real clinical practice
- 70 *Pavlova T.V.*
Possibilities of candesartan in the treatment of arterial hypertension
- CLINICAL CASE**
- 75 *Shishkova A.V.*
Analysis of electrocardiogram of the patient 75 years old with newly diagnosed Brugada
- EDUCATIONAL MODULE**
- 78 *Dyachkov V.A., Rubanenko A.O.*
Diagnostics of heart murmurs in cardiology practice. Part 1. General information of heart murmurs
- 84 **ANNOUNCEMENTS**

Главный редактор**Дупляков Дмитрий
Викторович –**

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

Уважаемые читатели!

Редакция журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение» рада приветствовать своих читателей на страницах третьего номера. Как и прежде, под одной обложкой собраны статьи, посвященные самым актуальным вопросам этиопатогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Все сведения адаптированы для практикующего клинициста. Мы надеемся, что они будут полезны врачам в их клинической практике.

Открывает журнал рубрика «Аналитические обзоры». В ней опубликованы 2 статьи: первая посвящена проблемам оказания кардиологической помощи пациентам старческого возраста с ишемической болезнью сердца, вторая – тропическим болезням, вызывающим поражение миокарда.

Второй раздел включает результаты оригинальных исследований, выполненных нашими коллегами. Также в данном разделе рассмотрен вопрос о применимости результатов клинических исследований в реальной практике и даны 2 основных постулата, определяющих стратегию выбора и оценки клинических исследований с целью формирования стандартов клинической практики.

В конце номера мы подготовили для вас любопытный клинический случай диагностики синдрома Бругада у возрастного пациента, поступившего с подозрением на острый коронарный синдром, и образовательный модуль «Диагностика шумов сердца в кардиологии».

Надеемся, что вы и дальше будете читать наш журнал, желаем успехов в вашей ежедневной нелегкой работе.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ СТАБИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, КОТОРЫМ НЕОБХОДИМО ПРЕБЫВАНИЕ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ: ДЕРИВАЦИЯ, ВАЛИДАЦИЯ И УТОЧНЕНИЕ СТЕПЕНИ РИСКА

Источник:

Raslan I.R., Brown P., Westerhout C.M., et al. Am Heart J. 2017; 188: 127–35. doi: 10.1016/j.ahj.2017.03.014. Epub 2017 Mar 25. PMID: 28577668

Актуальность. Большинство пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН), поступающие в отделения интенсивной терапии (ОИТ), стабильны, и им не требуется проведение специфической терапии в ОИТ. В данном исследовании были определены предикторы клинических событий и потребности в специфической терапии в ОИТ у пациентов с ОСН.

Методы. Для внешней валидации модели и исследования дифференциального прогностического индекса оценки общего состояния здоровья по 4 переменным: этиология сердечной недостаточности, тропонин, натрийуретический пептид В-типа (BNP), фракция изгнания, – с использованием остаточного индекса реклассификации и интегрированного улучшения дискриминации использовали данные пациентов из когорты исследования ASCEND-HF ($n=7141$) и местного регистра пациентов с ОСН, получавших неотложную терапию ($n=666$). Первичная конечная точка исследования – комбинированные исходы в виде необходимости проведения специфической терапии в ОИТ или клинические события.

Результаты. Основная комбинированная конечная точка была достигнута у 545 (11,4%) участников из когорты деривации ($n=4767$). 7 переменных стали предикторами первичного комбинированного исхода: индекс массы тела, хроническое респираторное заболевание, частота дыхания, одышка в покое, гемоглобин, уровни натрия и остаточного азота моче-вины в крови (с-индекс = 0,633, критерий Хосмера–Лемешева $p=0,823$). В когорте валидации ($n=666$) произошло 87 (13,1%) событий (с-индекс = 0,629, критерий Хосмера–Лемешева $p=0,386$). Добавление информации об ишемической сердечной недостаточности, уровнях тропонина и BNP улучшило качество модели [остаточный индекс реклассификации 0,79, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,046–0,512, интегрированное улучшение дискриминации 0,014, 95% ДИ 0,005–0,0238]. Итоговая модель клинического прогноза с 10 переменными продемонстрировала умеренную дискриминацию (с-индекс = 0,702) и хорошую калибровку (критерий Хосмера–Лемешева $p=0,547$).

Выводы. Авторы вывели, валидировали и уточнили модель клинических предикторов в ходе проведения международного исследования на территориальной когорте пациентов с ОСН. Модель имеет среднюю дискриминацию. Тем не менее требуются дальнейшее изучение полученной модели, поскольку она поможет получить более точные критерии для определения уровня технического оснащения при оказании помощи пациентам с ОСН, нуждающимся в госпитализации.

ВЛИЯНИЕ НЕПРЕРЫВНОГО ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ КИСЛОРОДА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ: ОЦЕНКА СЕРДЕЧНЫХ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АПНОЭ (ИССЛЕДОВАНИЕ HEARTBEAT)

Источник:

Lewis E.F., Wang R., Punjabi N., et al. Am Heart J. 2017; 189: 59–67. doi: 10.1016/j.ahj.2017.03.001. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28625382

Введение. Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) связан с нарушением качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ). Лечение с непрерывным положительным давлением в дыхательных путях (НПДДП) по-разному влияет на КЖСЗ, что может быть обусловлено различным уровнем переносимости лечения пациентом.

Цель исследования – определить эффект назначения дополнительного объема кислорода в ночное время (НДК) и НПДДП в отношении КЖСЗ и сравнить с обучением здоровому образу жизни (ОЗОЖ) для людей с СОАС.

Методы. Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) или по меньшей мере с 3 основными факторами риска ее развития и индексом апноэ-гипопноэ от 15 до 50 событий в час были рандомизированы в группы НПДДП, НДК или ОЗОЖ. Уровень КЖСЗ оценивали с помощью краткого опросника SF-36, а уровень депрессии – с помощью опросника PHQ-9 (шкала самооценки) в начале исследования и на 12-й неделе. Эффект терапии на изменение показателя КЖСЗ через 12 нед исследования оценивали с использованием моделей, зависящих от многих переменных: центра проведения клинического исследования, наличия ИБС в исходной временной точке, расы и исходного показателя КЖСЗ.

Результаты. В общей сложности 318 пациентов были рандомизированы в одну из трех групп терапии в соотношении 1:1:1. 94% заполнили опросники по КЖСЗ в начале исследования и во время последующего наблюдения. Средние показатели краткого опросника SF-36 были одинаковыми в начале исследования во всех трех группах и варьировали от $41,8 \pm 12$ до $51,6 \pm 12$ баллов в различных областях определения. В многопараметрических моделях в группе НПДДП по сравнению с группой НДК отмечалось более выраженное улучшение показателей психического здоровья [$+2,33$, 95% доверительный интервал (ДИ) $0,34-4,31$, $p=0,02$] и ментального суммарного балла ($+2,40$, 95% ДИ $0,40-4,41$, $p=0,02$). Напротив, в группе НПДДП по сравнению с группой НДК было зарегистрировано менее выраженное улучшение функционального статуса пациента ($-2,68$, 95% ДИ от $-4,66$ до $-0,70$, $p=0,008$) и физического суммарного бала ($-2,17$, 95% ДИ от $-3,82$ до $-0,51$, $p=0,01$). По сравнению с группой ОЗОЖ показатели жизненной активности и опросника PHQ-9 (шкала самооценки) были лучше в группе НПДДП, но не в группе НДК. Была отмечена статистически значимая связь между эффектами терапевтического воздействия, более выраженная у пациентов негроидной расы и при сонливости.

Заключение. Полученные данные подтверждают преимущества от применения НПДДП для улучшения показателей жизненной активности, сонливости, психического здоровья, социального функционирования и симптоматики депрессивного состояния у пациентов с СОАС и установленным диагнозом ИБС или факторами риска ее развития. Дополнительное назначение кислорода в ночное время может иметь положительный эффект в отношении субъективной оценки состояния пациента.

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ СЛОЖНОГО ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА NaCl ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цель настоящего исследования – оценить, как влияет введение гипертонического солевого раствора (С-HSS) с высокой дозой фуросемида на время госпитализации, частоту повторной госпитализации и уровень смертности у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) III класса, согласно критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Пациенты с декомпенсированной СН (NYHA III), хронической ишемической или неишемической кардиомиопатией и фракцией выброса (ФВ) $<40\%$ были случайным образом распределены на 2 группы. Пациенты 1-й группы получали часовую внутривенную инфузию фуросемида (100 мг) плюс комплексный С-HSS (100 мл) 2 раза в сутки и были сильно ограничены в потреблении воды (500 мл/сут). Пациенты 2-й группы получали фуросемид внутривенно болюсно (100 мг) 2 раза в сутки с ограничением потребления воды (500 мл/сут) без С-HSS. Пациентам обеих групп натрий назначали в обычном объеме (120 ммоль). После выписки из стационара пациенты обеих групп получали натрий в той же дозе (120 ммоль/сут) и ограничивали потребление воды до 500–1000 мл в день. В 1-й группе (132 пациента с С-HSS) по сравнению со 2-й (132 пациента без С-HSS) отмечали увеличение диуреза и сокращение времени госпитализации (4 ± 2 по сравнению с 7 ± 2 дня, $p < 0,01$) и снижение расходов на госпитализацию (2210 по сравнению с 3506 юанями, $p < 0,01$). В течение последующего наблюдения (36 ± 12 мес) у пациентов 1-й группы были зарегистрированы статистически значимо более продолжительное среднее время до повторной госпитализации ($31,84 \pm 7,58$ мес по сравнению с $15,60 \pm 6,25$ мес, $p < 0,01$) и более низкий уровень смертности (16,5% по сравнению с 31,9%, $p < 0,01$). Результаты показали, что периодическое введение С-HSS при значительном ограничении воды в сочетании с диетой с нормальным содержанием натрия значительно сокращает время госпитализации, частоту повторной госпитализации и смертность у пациентов с СН класса III по NYHA.

Ключевые слова:

диуретик, электролиты, фуросемид, натрий

Источник:

Wan Y., Li L., Niu H., et al. Int Heart J. 2017; 58 (4): 601–7. doi: 10.1536/ihj.16-313. Epub 2017 Jul 13.

PMID: 28701670

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИТИНОВОЙ СИСТЕМЫ СТЕНТИРОВАНИЯ СОСУДОВ EPICTM ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОЧАГОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ НА ПОВЕРХНОСТНОЙ БЕДРЕННОЙ АРТЕРИИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Источник:

Nasser F., Kambara A., Abath C., et al. J Cardiovasc Surg (Torino). 2017; 58 (3): 409–15. doi: 10.23736/S0021-9509.16.08471-8. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25731858

Цель исследования – оценить кратко- и среднесрочную безопасность и эффективность нитиновой системы стентирования сосудов EPICTM при лечении очаговых поражений на поверхностной бедренной артерии (ПБА).

Методы. С октября 2010 г. по июнь 2012 г. данные 83 пациентов были включены в проспективное многоцентровое нерандомизированное исследование.

Цель – продемонстрировать, что нитиновая система стентирования сосудов при поражениях ПБА по показателям проходимости не уступает системам, данные о которых были опубликованы в литературе. Критериями включения были стеноз или окклюзия ПБА либо ПБА и проксимального сегмента подколенной артерии с общей длиной от 4 до 11 см, поддающиеся лечению путем установки одного стента пациентам с 2–5 баллами по классификации Резерфорда. Первичной конечной точкой был первичный показатель проходимости, определяемый через 12 мес после начала исследования при дуплексном ультразвуковом сканировании. В числе оцениваемых вторичных конечных точек были первичный ангиографический успех, первичный показатель проходимости через 6 мес, частота статистически значимых нежелательных явлений, регистрируемая в течение 1 года, технологический успех. Было выполнено последующее клиническое наблюдение с полным клиническим и физическим осмотром, включая оценку лодыжечно-плечевой индекса и результаты дуплексного ультразвукового сканирования через 6 и 12 мес.

Результаты. Большинство (56,6%) пациентов были мужского пола, средний возраст составил 68,59 (33,1–99,15) года. У 25,3% от общей численности популяции была выявлена перемежающаяся хромота, у 73,5% – критическая ишемия конечностей. Большая часть поражений была представлена полной окклюзией (75,9%), средняя длина области поражения составляла 71,16 мм. Операцию в 26,5% случаев выполняли из контралатерального бедренного доступа. У остальных 73,5% пациентов использовали ипсилатеральный бедренный доступ. Технический и ангиографический успех был достигнут у всех 83 (100,00%) пациентов. Показатель первичной проходимости, по данным дуплексного ультразвукового сканирования, через 6 и 12 мес составил 95,8 и 76,1% соответственно. Доля пациентов, которым не потребовалась повторная реваскуляризация пораженной области сосуда через 6 и 12 мес, составила 98,7 и 92,6% соответственно. В данном исследовании не отмечено повреждений стента. Частота статистически значимых нежелательных явлений через 1 год (восстановление полноценного кровотока в месте стеноза в связи с развитием клинической симптоматики; большая ампутация нижней конечности над лодыжкой; смертность от всех причин) составила 15,7%. Из них – 2 (2,4%) случая реваскуляризации в целевом поражении, 1 (1,2%) случай большой ампутации и 10 (12%) летальных исходов, не связанных с выполненной процедурой.

Выводы. Данное исследование демонстрирует безопасность и эффективность нитиновой системы стентирования сосудов EPICTM при лечении очаговых поражений ПБА.

ВЕДЕНИЕ ТРЕТЬЕГО ПЕРИОДА РОДОВ У ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЕМ СЕРДЦА

Источник:

Cauldwell M., Steer P.J., Swan L., et al. Heart. 2017; 103 (12): 945–51. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310607. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27993911

Цель. В третьем периоде родов пациенткам с заболеванием сердца (ЗС) вводят уменьшенную дозу окситоцина, поскольку он может оказывать статистически значимое неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Так, у женщин с ЗС наблюдается высокая частота послеродового кровотечения (ПРК). Авторы провели проспективное исследование, чтобы установить, можно ли безопасно назначать более высокие дозы окситоцина и снизить частоту ПРК.

Методы. Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, в котором сравнивали введение низкой дозы окситоцина [10 Ед окситоцина в 500 мл нормального физиологического раствора, вводимого внутривенно со скоростью 36 мл/ч в течение 4 ч (12 мЕд/мин), $n=29$] с введением в низкой дозе и дополнительным введением 2 Ед окситоцина в течение 10 мин сразу после рождения ($n=30$). В течение 10 мин через каждую минуту измеряли артериальное давление матери при постоянном контроле электрокардиограммы, регистрируя любые симптомы: боль в груди, одышку и пр. Суммарный объем кровопотери и уровни тропонинов в сыворотке крови измеряли через 12 ч.

Результаты. Никаких симптомов патологии со стороны сердца, аритмий, изменений в сегменте ST или увеличения уровня тропонинов в сыворотке крови не зарегистрировано. Падение артериального давления и увеличение частоты сердечных сокращений было более выражено при дополнительном введении окситоцина, но показатели не были статистически или клинически значимыми. Кровопотеря была значительно меньше у женщин, дополнительно получавших окситоцин (505 по сравнению с 849 мл), доля женщин с ПРК также была ниже.

Выводы. Введение дополнительных 2 Ед окситоцина в третьем периоде родов у женщин с ЗС негативно не повлияло на сердечную деятельность и было связано со статистически значимо меньшей кровопотерей. Необходимо проведение дальнейших более масштабных исследований у более крупных популяций женщин с ЗС.

ЕЖЕДНЕВНАЯ АКТИВНОСТЬ, ИЗМЕРЯЕМАЯ С ПОМОЩЬЮ АКСЕЛЕРОМЕТРА, ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: КЛИНИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ И СВЯЗЬ СО СТАНДАРТНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ТЯЖЕСТИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Актуальность. Ежедневная физическая активность, оцениваемая с помощью акселерометров, – это новый метод оценки влияния клинических вмешательств на функциональный статус пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Авторы предположили, что ежедневная физическая активность варьирует в зависимости от клинических характеристик пациента и коррелирует с установленными критериями тяжести СН при СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ).

Результаты и методы. В данном субисследовании исследования NEAT-HFrEF («Действие нитратов на переносимость нагрузки при СН с сохраненной ФВ») средние суточные показатели акселерометра (ADAU) и дневные часы активности оценивали в течение 14-дневного периода перед началом применения изосорбида мононитрата или плацебо ($n=110$). Исходный показатель ADAU отрицательно коррелировал с возрастом, женским полом, ростом и индексом массы тела. Эти переменные объясняли 28% варибельности ADAU ($p<0,007$ для всех). После введения поправок с учетом этих факторов, у пациентов с более низким ADAU с большей вероятностью наблюдались госпитализации по поводу СН, выявлялось ортопноэ, сахарный диабет и анемия, был назначен прием β -блокаторов, были более высокие показатели ФВ и относительной толщины стенки и объем левого предсердия, более низкий класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, наблюдались СН-специфические показатели: качества жизни, данных теста с 6-минутной ходьбой и уровня N-терминального натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP) ($p<0,05$ для всех). Связь между временем дневной активности и клиническими характеристиками была одинакова. По сравнению с исходными показателями статистически значимой связи между изменениями ADAU или временем дневной активности и изменениями стандартных функциональных оценок (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация, качество жизни, данные теста с 6-минутной ходьбой и уровень NT-proBNP) при использовании изосорбида мононитрата не выявлено.

Ключевые слова:

анемия, индекс массы тела, сахарный диабет, функциональная возможность пациента, сердечная недостаточность, образ жизни

Источник:

Snipelisky D., Kelly J., Levine J.A., et al. *Circ Heart Fail.* 2017; 10 (6): e003878.

doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.

117.003878

PMID: 28588021

Выводы. Изучение ежедневного уровня активности может помочь в оценке связанного с СН статуса и общего функционального статуса при СН с сохраненной ФВ. По сравнению с периодически оцениваемыми стандартными характеристиками СН оценка ежедневной активности может дать уникальную информацию о влиянии клинических вмешательств при СН на функциональный статус пациента.

ВЛИЯНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА УРОВЕНЬ СМЕРТНОСТИ, РИСК ИНСУЛЬТА И ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ [ДАННЫЕ РЕГИСТРА КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, СОЗДАННОГО ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ (ORBIT-AF)]

Источник:

Cherian T.S., Shrader P., Fonarow G.C., et al. Am J Cardiol. 2017; 119 (11): 1763–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.02.050. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28416199

Как ухудшаются клинические исходы у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) при сердечной недостаточности (СН) по сравнению с пациентами без СН, недостаточно хорошо описано в научной литературе. Данное исследование предназначалось для того чтобы определить, как СН влияет на клинические исходы у пациентов с ФП. Авторы проанализировали данные из регистра клинических исходов у пациентов с ФП, созданного для получения более точной информации, позволяющей выбрать наилучший вариант лечения: национального регистра данных 10 135 пациентов с ФП, чтобы определить связь между СН, фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и клиническими исходами (включая инсульт, смертность и госпитализацию) с использованием модели Кокса со множественными переменными. Кроме того, сравнивали межгрупповое влияние ФП на показатели опросника по качеству жизни (AFEQT). В целом у 3203 (33%) пациентов была СН, в том числе у 985 (33%) – ФВ ЛЖ \leq 40%. Пероральные антикоагулянты чаще назначали пациентам с СН (81% по сравнению с 74%). По сравнению с пациентами без СН у пациентов с СН отмечалась схожая частота инсульта [1,28 по сравнению с 0,88 на 100 пациенто-лет, отношение рисков (ОР) 1,11; доверительный интервал (ДИ) от 0,83 до 1,48, $p=0,47$], но более высокие показатели смертности (ОР 1,69; ДИ 1,49–1,92, $p<0,001$) и госпитализации (ОР 1,31; ДИ 1,23–1,39, $p<0,0001$). У пациентов с ФВ ЛЖ \leq 40% наблюдался схожий риск инсульта (ОР 1,06; ДИ 0,67–1,67), но более высокие показатели смертности (ОР 2,06; ДИ 1,74–2,44) и госпитализации (ОР 1,38; ДИ 1,25–1,51). Общий балл по AFEQT у пациентов с СН был статистически значимо ниже (76,9 по сравнению с 83,3, $p<0,0001$).

Выводы. СН ассоциировалась с повышенным риском смерти и госпитализации и ухудшением качества жизни, но схожей частотой тромбоземболии, независимо от ФВ ЛЖ в группе пациентов с ФП. Эти данные подчеркивают, что необходимо разрабатывать терапевтические стратегии, направленные на улучшение функционального состояния и выживаемость пациентов с СН и ФП.

ПОСЛЕДСТВИЯ, СВЯЗАННЫЕ С АЛЬТЕРНАТИВНЫМИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫМИ ПРОГНОСТИЧЕСКИМИ ШКАЛАМИ ПРИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ DOSE-ОСН И ROSE-AHF)

Источник:

Grodin J.L., Gallup D., Anstrom K.J., et al. Am J Cardiol. 2017; 119 (12): 2003–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.03.031. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28433216

Поскольку у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) часто диагностируют нарушения функций печени, при выделении групп риска эффективной может оказаться модель терминальной стадии заболевания печени (MELD). Несмотря на то что альтернативные шкалы, такие как MELD-XI или MELD-Na больше используют при оценке состояний пациентов с СН, результаты краткосрочного использования этих шкал в группах пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН) неизвестны.

MELD-XI и MELD-Na оценивали в исходной временной точке у 453 пациентов с ОЧН в исследованиях DOSE-AHF и ROSE-AHF. Для каждой шкалы были определены межгрупповые корреляции и связь с кардиоренальными биомаркерами и краткосрочными конечными точками через 72 ч после начала, включая ухудшение функции почек и клинические события в течение 2 мес. Медианные показатели MELD-XI и MELD-Na составляли 16 и 17 соответственно. Их сопоставляли с исходными уровнями цистатина С, N-терминального натрийуретического пептида про-В-типа и активностью ренина плазмы ($p < 0,003$ для всех).

MELD-XI ≤ 16 и MELD-Na ≤ 17 ассоциировались с небольшим повышением уровня цистатина С ($p < 0,02$ для обоих), более высоким диуретическим эффектом ($p < 0,001$ для обоих), но при этом не отмечалось никаких изменений общей шкалы визуальной оценки ($p > 0,05$ для обоих) через 72 ч. Результаты ни одной шкалы не были связаны с ухудшением функции почек или утяжелением СН ($p > 0,05$ для всех). Аналогично MELD-XI и MELD-Na не были связаны с уровнем смертности в течение 2 мес, повторной госпитализацией по поводу любого заболевания и смертностью в течение 2 мес, повторной госпитализацией в связи с СН в сглаженном анализе при анализе дихотомической и непрерывной переменной ($p > 0,05$ для всех).

Выводы. Альтернативные шкалы MELD коррелировали с исходными кардиоренальными биомаркерами, а более низкий балл MELD в исходной временной точке был связан с более высоким диуретическим эффектом и небольшим повышением уровня цистатина С через 72 ч. Тем не менее MELD-Na и MELD-XI не являлись предикторами 2-месячных клинических событий.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ С БАЛЛЬНОЙ ОЦЕНКОЙ, УЧИТЫВАЮЩЕЙ КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭЛЕКТРО- И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Ранее было установлено, что балльная оценка L2ANDS2 позволяет оценить вероятность ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). Авторы стремились оценить этот показатель с точки зрения клинических исходов.

275 пациентов с сердечной недостаточностью (СН) из 2 клинических центров с имплантированным устройством сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) наблюдали в течение 2 лет после имплантации. Исходные клинические, электро- и эхокардиографические характеристики, включая блокаду левой ветви пучка Гиса, возраст > 70 лет, неишемическую этиологию, диастолический диаметр ЛЖ < 40 мм/м² и септальный импульс на эхокардиографии, были объединены в 4 системы подсчета баллов. Отсутствием ответа на СРТ считалось обратное ремоделирование миокарда ЛЖ $< 15\%$ через 6 мес наблюдения и/или возникновение существенного сердечно-сосудистого события: сердечно-сосудистая смерть, трансплантация, подключение к аппарату искусственного кровообращения, – во время последующего клинического наблюдения в течение не менее 2 лет. 97 (36%) пациентов продемонстрировали отсутствие ответа на СРТ.

Балльная оценка L2ANDS2 показала наилучшую прогностическую ценность (с-статистика 0,783) в отношении прогнозирования отсутствия обратного ремоделирования миокарда ЛЖ и/или возникновения существенного сердечно-сосудистого события в течение 2-летнего периода наблюдения по сравнению с другими балльными системами, не включающими информацию о септальном импульсе. Балльная оценка L2ANDS2 ≤ 4 была связана с тяжелым клиническим исходом (38% выживаемость по сравнению с 81% выживаемостью, отношение рисков 4,19; 95% доверительный интервал 2,70–6,48; $p < 0,0001$).

Выводы. Балльная оценка L2ANDS2 способна прогнозировать вероятность отсутствия ответа на СРТ в виде отсутствия обратного ремоделирования миокарда ЛЖ и/или существенного сердечно-сосудистого события при длительном наблюдении. Включение информации о септальном импульсе в систему балльной оценки добавляет прогностическую ценность только в отношении блокады левой ветви пучка Гиса.

Источник:

Bernard A., Menet A., Marechaux S., et al. Am J Cardiol. 2017; 119 (11): 1797–1802. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.02.046. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28400028

РЕШЕНИЕ ОБ ОТКЛЮЧЕНИИ БОЛЬНОГО ОТ АППАРАТА ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ И ПАЛЛИАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Источник:

Meyers D.E., Goodlin S.J.
 Can J Cardiol. 2016;
 32 (9): 1148–56.
 doi: 10.1016/
 j.cjca.2016.04.015.
 Epub 2016 May 13.
PMID: 27568873

Терапия при поздних стадиях сердечной недостаточности (СН) направлена на продление жизни и улучшение показателей функционирования. Напротив, паллиативная помощь – это целостный подход, который фокусируется на облегчении симптомов, а также удовлетворении физических, психосоциальных и духовных потребностей пациентов. Специалисты по СН могут интегрировать стратегии паллиативной помощи, включив несколько важных компонентов планирования и принятия решений при терапии пациентов с СН. Планирование будущей помощи (ПБП) для пациентов с СН должно включать основные принципы совместного принятия решений (СПН). Это в том числе оценка прогноза состояния больного и учет его предпочтений по уходу, обоснование, что можно сделать с медицинской точки зрения, и включение этих соображений в план общей медицинской помощи. Определенные триггеры для ПБП можно использовать при проведении важных бесед с лицами, осуществляющими уход за пациентами. Клинические руководства призывают к ежегодному пересмотру статуса СН и определения будущих предпочтений в области медицинской помощи. Передача другому лицу прав по принятию важных медицинских решений в случае утраты дееспособности важны для любого человека с хроническим заболеванием, ограничивающим жизнь, они должны быть интегрированы в ПБП. Тем не менее выполнение предварительных рекомендаций у пациентов с СН совсем не распространено. Учет характера течения болезни и оценка риска могут облегчить прогнозирование и обеспечить соответствующую помощь при СН. Решения о трансплантации сердца или имплантации устройства для поддержки функционирования левого желудочка должны включать возможные осложнения, связанные с этими видами терапии. Такие решения также должны включать обсуждение паллиативного ведения как альтернативу клиническому вмешательству, а также как вариант для управления симптоматикой или нежелательными явлениями после вмешательства. Паллиативная помощь, включая ПБП и СПН, должна быть интегрирована в курс лечения у всех пациентов с СН на поздней стадии. Клиницисты, оказывающие помощь пациентам в СН, должны приобретать навыки, необходимые для проведения бесед о ПБП и СПН.

УТОЧНЕНИЕ РИСКА ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ СМЕРТНОСТИ СРЕДИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ТЯЖЕЛОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ПРИ ИХ ВЫПИСКЕ

Источник:

Tokatli A., Karauzum K.,
 Ural D., et al. Acta
 Cardiol. 2015;
 70 (4): 442–9.
PMID: 26455247

Прогностическая стратификация риска при сердечной недостаточности (СН) имеет решающее значение в процессе принятия клинических решений.

Цель настоящего исследования – разработать прогностическую модель оценки риска при выписке пациента для прогнозирования смертности от всех причин среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), множественными сопутствующими заболеваниями и тяжелой систолической дисфункцией.

Результаты и методы. Была разработана многопараметрическая модель логистической регрессии с использованием данных клинических, лабораторных, визуализационных и терапевтических показателей 630 пациентов с систолической СН на поздней стадии. Модель оценки риска была разработана на основе произведения β -коэффициентов каждой переменной в многопараметрической модели. Качество модели оценивали по показателю согласия, а также проводили внутреннюю валидацию методом статистического бутстрэпа. 313 (49,7%) пациентов исследуемой когорты умерли в течение 54 мес (средняя продолжительность последующего наблюдения). Медиана по возрасту составила 66 лет, в 37% случаев это были женщины, у 26% отмечалась фибрилляция предсердий,

а у 40% – сахарный диабет. Средняя фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составляла $25 \pm 10\%$. У 264 (42%) пациентов – ФВ ЛЖ $\leq 20\%$. Независимыми предикторами смертности были возраст >70 лет, ортопноэ, предшествующие госпитализации, отсутствие терапии ингибитором ренин-ангиотензиновой системы при выписке, гиперурикемия (>7 мг/дл) и анемия (уровень гемоглобина <10 г/дл). Оценка риска при выписке выявила лиц с низким, средним и высоким уровнем риска с 18, 40 и 52% частотой смертности, соответственно. Шкала риска имела способность к сенсорному различению с показателем конкордантности 0,70.

Выводы. В большой когорте пациентов с тяжелой СН, в том числе у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией и множественными сопутствующими заболеваниями, простой показатель риска при выписке с неинвазивными и легкодоступными переменными во время госпитализации представляет ценный инструмент для оценки риска для прогнозирования уровня смертности.

ШКАЛА АНЕАД – КЛАССИФИКАЦИЯ ДОЛГОСРОЧНОГО РИСКА ПРИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Актуальность. Роль сопутствующих заболеваний при прогнозировании клинических исходов у пациентов, госпитализированных по поводу острой сердечной недостаточности (ОСН), была исследована с помощью балльной системы АНЕАД: А – фибрилляция предсердий, Н – гемоглобин <130 г/л для мужчин и 120 г/л для женщин (анемия), Е – пожилые люди (возраст >70 лет), А – отклонения в показателях со стороны почек (креатинин >130 мкмоль/л), D – сахарный диабет.

Методы. АНЕАД – многоцентровой проспективный чешский регистр пациентов с ОСН; регистр GREAT – международная когорта пациентов с ОСН. Были проанализированы данные 5846 пациентов, госпитализированных по поводу ОСН (регистр АНЕАД, когорта деривации), для построения шкалы АНЕАД. Каждый фактор риска для балльной шкалы АНЕАД оценивался в 1 балл. Была проведена внешняя оценка модели с использованием данных международной когорты схожих по клиническим характеристикам пациентов из регистра GREAT (6315).

Результаты. Основной исход – смертность от всех причин в течение 1 года. Средний возраст пациентов составлял 72 ± 12 лет, причем 61,6% пациентов были старше 70 лет; 43,4% составляли женщины. Фибрилляция предсердий была зарегистрирована в 30,7% случаев, анемия у 38,2%, креатинин >130 мкмоль/л (отклонения в показателях со стороны почек) у 30,1% и сахарный диабет у 44,0% пациентов. Средний балл по шкале АНЕАД составлял 2,1. У пациентов с баллом по шкале АНЕАД 0–5 годовые показатели смертности составили 13,6; 23,4; 32,0; 41,1; 47,7 и 58,2%, соответственно ($p < 0,001$), а смертность в течение 90 мес – 35,1; 57,3; 73,5; 84,8; 88,0 и 91,7% соответственно ($p < 0,001$).

Заключение. АНЕАД – это простая система балльной оценки, основанная на анализе сопутствующих заболеваний для оценки кратко- и долгосрочного клинического прогноза у пациентов, госпитализированных по поводу ОСН.

Источник:

Spinar J., Jarkovsky J., Spinarova L., et al. Int J Cardiol. 2016; 202: 21–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.187. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26386914

СТЕНТЫ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ (DES) ПО СРАВНЕНИЮ С НЕПОКРЫТЫМИ МЕТАЛЛИЧЕСКИМИ СТЕНТАМИ (BMS) ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ

Цель настоящего исследования – оценить клинические исходы у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), осложненным кардиогенным шоком (КШ), которым устанавливали стенты с лекарственным покрытием (DES), по сравнению с непокрытыми металлическими стентами (BMS). Данные о сравнении этих технологий стентирования при ОИМ с КШ в научной литературе ограничены.

Методы. В рандомизированное исследование применения внутриаортального баллона-насоса при кардиогенном шоке II ($n=600$) и соответствующий регистр ($n=183$) были вклю-

Ключевые слова:

острый инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство

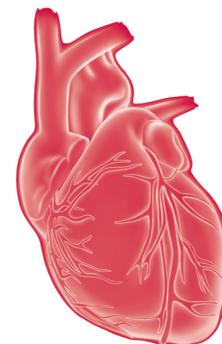
Источник:

Ledwoch J., Fuernau G., Desch S., et al. Heart. 2017; 103 (15): 1177–84. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310403. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28174212

чены данные 783 пациентов с ОИМ с КШ, прошедших процедуру ранней реваскуляризации. Данные пациентов без стента или с обоими видами стентов (DES и BMS) не включали в исследование. Первичная конечная точка была комбинированной – смертность в течение года или повторный ОИМ.

Результаты. 652 (83%) пациентам из общей когорты был установлен только DES или BMS. Их данные были включены в настоящий анализ. Из них 276 (42%) пациентам был установлен DES, 376 (58%) – BMS. После коррекции исходных характеристик статистически значимые отличия между группами DES и BMS в отношении первичной конечной точки отсутствовали (отношение рисков 0,83; 95% доверительный интервал 0,64–1,06; $p=0,14$). Отмечалась независимая связь между применением BMS и более старшим возрастом, фибрилляцией предсердий и коронарной болезнью одного сосуда. Использование DES ассоциировалось с ранее диагностированной дислипидемией, исходным уровнем гемоглобина, ОИМ передней стенки сердца и лечением в центрах с большим числом пациентов.

Выводы. Несмотря на частое использование DES в настоящее время, значительному количеству пациентов проводили установку BMS при ОИМ, осложненном КШ. После корректировки данных с учетом факторов риска через 1 год клинические исходы пациентов, получавших DES, были схожи с исходами группы BMS.



Проблемы оказания кардиологической помощи пациентам старческого возраста: статус и перспективы.

Часть 1. Ишемическая болезнь сердца

Ткачева О.Н.¹,
Котовская Ю.В.¹,
Дупляков Д.В.^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

³ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

С возрастом увеличиваются частота возникновения и распространенность большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти у пациентов 75 лет и старше. Однако, несмотря на существенное влияние ССЗ на качество жизни, частоту осложнений и смертность у этой возрастной категории, пациенты 75 лет и старше представлены в чрезвычайно малом количестве в большинстве исследований в области кардиологии. В силу жестких критериев формирования групп наблюдения практически все рандомизированные клинические исследования исключают пожилых пациентов со сложной сопутствующей патологией, значимым снижением физических или когнитивных функций, старческой астенией и находящихся в домах престарелых. Как следствие, современные руководства не могут предоставить основанные на доказательных данных рекомендации по диагностике и лечению пациентов очень пожилого возраста, с которыми врачи все чаще сталкиваются в своей повседневной клинической практике. В 2016 г. эксперты Американской ассоциации сердца, Американской коллегии кардиологов и Американского гериатрического общества опубликовали совместное научное заявление, суммирующее недостающую информацию в современных рекомендациях и руководствах в области кардиологии. Представленная статья посвящена основным положениям этого документа и направлениям клинических исследований для получения данных, дающих основание для доказательных рекомендаций при ведении пациентов этой сложной гетерогенной популяции, страдающих различными формами ишемической болезни сердца.

Ключевые слова:

пожилой возраст, гериатрия, клинические рекомендации, кардиологическая помощь, ишемическая болезнь сердца

Problems of providing cardiac care for later-life patients: status and prospects. Part 1. Ischemic heart disease

*Tkacheva O.N.¹, Kotovskaya Yu.V.¹,
Duplyakov D.V.^{2,3}*

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary

³ Samara State Medical University

With age incidence and prevalence of most cardiovascular diseases increases. Cardiovascular diseases (CVD) are the leading death cause in patients aged 75 years or older. However, despite significant CVD impact on quality of life, incidence of complications and mortality in this age group, data of patients aged 75 years or older are represented in extremely small amount in most cardiology trials. Due to the strict criteria for observation groups formation, almost all randomized clinical trials exclude elderly patients with complex comorbidity, significant decreases in physical or cognitive functions, senile asthenia and those in geriatric homes. As a consequence, modern guidelines cannot provide evidence-based recommendations for very old patients diagnosis and treatment, with whom doctors increasingly face in their daily clinical practice. In 2016, experts from American Heart Association, American College of Cardiology and American Geriatric Society published joint scientific announce which is summarizing missing information in current cardiology guidelines. The article is devoted to conceptual issues of this document and clinical researches directions to obtain data that provide basis for evidence recommendations in managing patients of this complex heterogeneous population suffering from coronary heart disease various forms.

Keywords:

elderly age, geriatrics, clinical recommendations, cardiac care, ischemic heart disease

С возрастом увеличиваются частота возникновения и распространенность большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти у пациентов 75 лет и старше. Однако, несмотря на существенное влияние ССЗ на качество жизни, частоту осложнений и смертность у этой возрастной категории, пациенты 75 лет и старше представлены в чрезвычайно малом количестве в большинстве исследований в области кардиологии. В силу жестких критериев формирования групп наблюдения практически все рандомизированные клинические исследования исключают пожилых пациентов со сложной сопутствующей патологией, значимым снижением физических или когнитивных функций, старческой астенией и находящихся в домах престарелых. Как следствие, современные руководства не могут предоставить основанные на доказательных данных рекомендации по диагностике и лечению пациентов очень пожилого возраста, с которыми врачи все чаще сталкиваются в своей повседневной клинической практике. В 2016 г. эксперты Американской ассоциации сердца, Американской коллегии кардиологов и Американского гериатрического общества опубликовали совместное научное заявление, суммирующее недостающую информацию в современных рекомендациях в руководствах в области кардиологии. Представленная статья посвящена основным положениям этого документа и направлениям клинических исследований для получения данных, дающих основание для доказательных рекомендаций при ведении пациентов этой сложной гетерогенной популяции, страдающих различными формами ишемической болезни сердца.

Распространенность ССЗ прогрессивно увеличивается с возрастом. На пациентов в возрасте 65 лет и старше приходится больше половины всех случаев госпитализации по поводу ССЗ. Люди в возрасте 75 лет и старше составляют только около 6% общей популяции, но на эту группу приходится непропорционально большое число – более половины смертельных исходов, обусловленных ССЗ. Кроме того, среди людей пожилого и старческого возраста ССЗ являются не только ведущей причиной смертности, но и основной причиной потери самостоятельности и ухудшения качества жизни [1–4].

Несмотря на высокую распространенность, частоту осложнений и смертность от ССЗ среди пожилых людей, большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ) либо полностью исключают людей старческого возраста, либо включают только относительно здоровых пожилых участников с небольшим числом сопутствующих заболеваний или функциональных нарушений. В связи с этим возможность распространения результатов большинства крупных РКИ на пациентов 75 лет и старше с множеством сопутствующих заболеваний является сомнительной [2].

Кроме того, вследствие связанных с возрастом изменений в структуре и функции сердечно-сосудистой системы в сочетании с изменениями в других системах и органах (в почках, печени, скелетных мышцах и головном

мозге), у пациентов старческого возраста повышен риск нежелательных явлений, связанных с фармакологическими и нефармакологическими вмешательствами.

Таким образом, не следует по умолчанию считать данные, полученные в РКИ с участием более молодых и здоровых пациентов, применимыми к более пожилым пациентам, у которых имеются принципиально другие риски, а ожидания благоприятных эффектов диагностических, терапевтических и профилактических вмешательств могут не оправдаться.

Важно отметить, что лишь в немногих клинических исследованиях оценивались исходы, имеющие важное значение для пожилых пациентов, – качество жизни, сохранение самостоятельности, физических и когнитивных функций, при этом на современном этапе есть все основания рассматривать именно эти исходы в качестве ключевых для оценки эффективности и безопасности кардиологических вмешательств у обсуждаемой возрастной категории [2, 5].

Анализ основных положений современных рекомендаций по лечению ССЗ у лиц пожилого и старческого возраста показывает, что глобальное решение проблемы восполнения знаний по ведению различных ССЗ у пациентов пожилого и старческого возраста должно охватывать направления, перечисленные в табл. 1. Ниже это будет проиллюстрировано на примере международных рекомендаций по ведению различных форм ИБС.

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ С ПОДЪЕМОМ И БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА *ST*

Рекомендации по ведению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* ориентированы на четко очерченную группу пациентов, выделяемую на основании клинических и инструментальных признаков, значение которых не зависит от возраста. Эти руководства не обсуждают возможность изменения тактики в отношении пациентов старческого возраста.

Что касается ведения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента *ST*, в рекомендациях американских обществ [6] представлены 3 позиции класса I и 2 – класса IIa. Кроме того, отмечено, что решения, касающиеся ведения пожилых пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST*, должны быть пациентоориентированными и учитывать предпочтения/цели пациентов, наличие у них сопутствующих заболеваний, их функциональный и когнитивный статус и ожидаемую продолжительность жизни (уровень доказательности В). Признается необходимость коррекции дозы многих лекарственных средств для снижения риска нежелательных явлений (прежде всего, кровотечений); риск их возникновения, связанный с процедурами реваскуляризации, у пожилых пациентов выше, чем у более молодых. Однако отмечено также, что у очень пожилых пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST* потенциальные благоприятные эффекты агрессивной терапии сопоставимы с таковыми или даже выше, чем у более молодых пациентов, и подчеркивается,

Таблица 1. Направления исследований для восполнения знаний по ведению различных сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста

- Формирование репрезентативной популяции пациентов старческого возраста для проведения клинических исследований по изучению ССЗ. Учитывая значительную неоднородность популяции пожилых людей, необходимо проведение исследований с включением максимально широкого спектра пожилых пациентов – от проживающих самостоятельно до резидентов домов престарелых, с множеством сопутствующих заболеваний, с функциональными и когнитивными нарушениями, со старческой астенией. Организация такого рода исследований должна предусматривать решения для сопряженных социальных и медицинских проблем (организация транспорта, обеспечение наблюдения и т.д.).
- Помимо оценки традиционных клинических исходов, исследования должны быть направлены также на оценку состояния здоровья, качества жизни, функциональных возможностей (например, способности к осуществлению повседневной активности и инструментальной повседневной активности, связанных с самообслуживанием), а также на оценку сохранения независимости от помощи окружающих и когнитивных функций.
- Необходимы исследования по оценке экономической эффективности диагностических и лечебных подходов у пациентов старческого возраста с ССЗ или риском их развития с учетом конкретных важных для пациента клинических исходов.
- Необходима разработка моделей, учитывающих предпочтения пациентов и цели оказания медицинской помощи в процессе принятия решения по ведению пациентов старческого возраста с ССЗ. Такие модели должны предусматривать участие лиц, осуществляющих уход за пожилыми людьми, а также методы преодоления барьеров, связанных с нарушением когнитивных функций и сенсорными дефицитами у пациентов этого возраста. Необходима разработка простых и удобных инструментов, которые в процессе принятия решений позволят медицинским работникам учитывать предпочтения пациентов и цели оказания помощи. Необходимы рекомендации по подходам для определения подгрупп пациентов, которые вследствие глубокой инвалидизации, нарушения когнитивных функций или других факторов могут не получить значимого благоприятного эффекта от агрессивных методов терапии и для которых, вероятно, более целесообразна организация паллиативной помощи.
- Необходима разработка более точных моделей оценки прогноза и ожидаемой продолжительности жизни для пожилых пациентов с ССЗ с учетом наличия множества сопутствующих хронических заболеваний и неоднородности функционального и когнитивного статуса. Необходимо определение спектра биомаркеров, которые позволяли бы предсказывать динамику когнитивных и функциональных нарушений, развития старческой астении и немощности ввиду важности этих факторов в процессе принятия решений.
- Необходимы исследования для определения оптимальных стратегий первичной и вторичной профилактики ССЗ у пациентов старческого возраста, включая индивидуальные целевые значения артериального давления, уровней липидов, гликемии при сахарном диабете, целевые показатели физического состояния и оптимальные методы его оценки.

что такие методы лечения не следует откладывать исключительно на основании возраста пациента.

Однако признается, что у пациентов старческого возраста с ОКС без подъема сегмента *ST* могут иметь место существенные трудности ведения, связанные с атипичными симптомами, высокой распространенностью сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой и других систем, возрастными изменениями анатомии и физиологии сердечно-сосудистой системы, а также с повышенным риском нежелательных явлений и межлекарственных взаимодействий в условиях полипрагмазии. В клинических исследованиях пациенты старческого возраста представлены недостаточно, а их результаты воспроизводимо свидетельствуют, что этот возраст ассоциирован с меньшим применением медикаментозной терапии и инвазивных вмешательств [7, 8].

Проведение медикаментозной терапии у пациентов этой возрастной группы требует осторожности ввиду изменений метаболизма и распределения лекарственных средств, связанных с возрастными изменениями функции почек и печени и состава тела (особенно уменьшения мышечной массы) [6].

Как и во многих других областях, в РКИ в области ОКС без подъема сегмента *ST* практически не оценивались ко-

нечные точки, специфические для пациентов пожилого и старческого возраста, как то: функциональный и когнитивный статус, поддержание независимости от помощи окружающих и др. Ожидается, что ответы на вопросы, связанные со спецификой пациентов этой возрастной группы, могут дать регистровые исследования, в протокол которых включены элементы гериатрической оценки [9, 10]. Следует отметить, что ведение подобного регистра в России инициировано Российской ассоциацией геронтологов и гериатров совместно с Российским кардиологическим обществом [10].

СТАБИЛЬНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

В руководствах по диагностике и тактике ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе реваскуляризации, имеются разделы, посвященные тактике ведения пациентов очень пожилого возраста [11–13]. В этой части рекомендаций отмечается, что среди пожилых пациентов наблюдается высокая распространенность трехсосудистого поражения и поражения левой главной коронарной артерии, перечислены ограничения при проведении нагрузочных проб с физи-

Таблица 2. Направления исследований по лечению ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста

- Необходимы исследования для оценки пользы, рисков, интенсивности и продолжительности применения фармакологических препаратов, включая антиагреганты, статины, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II и антагонистов минералокортикоидных рецепторов с учетом мультиморбидности и полипрагмазии.
- Необходимы дополнительные исследования для определения рисков и пользы консервативной терапии по сравнению с инвазивными вмешательствами у пожилых пациентов с ОКС, включая оценку влияния на качество жизни, особенно при наличии мультиморбидности, старческой астении или при ограниченной ожидаемой продолжительности жизни.
- Необходима разработка системы стратификации по риску для выявления групп пациентов, у которых агрессивная тактика с высокой вероятностью принесет пользу.
- Необходимы исследования по оценке возрастных изменений функции тромбоцитов и гомеостаза. Требуется проведение сравнительных исследований эффективности и безопасности разных антиагрегантов как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиагрегантами или оральными антикоагулянтами.
- Необходимы сравнительные исследования эффективности и безопасности применения стентов с лекарственным покрытием по сравнению с голометаллическими стентами при выполнении первичного ЧКВ, включая отдаленные исходы (учитывая необходимость в длительной двойной антиагрегантной терапии при установке стентов с лекарственным покрытием).
- Необходимы исследования по оценке использования более современных высокочувствительных методик анализа тропонина у пациентов старческого возраста (включая установление диагностических порогов), а также сравнение высокочувствительных методик с традиционными для диагностики и оценки исходов при подозрении на ОКС.
- Необходимы исследования для определения тактики ведения и оценки последующего прогноза у пациентов с инфарктом миокарда 2 типа (т.е. с повышением сердечных биомаркеров, вызванным несоответствием между снабжением миокарда кислородом и потребностью в нем вследствие заболеваний, не связанных с патологией коронарных артерий), поскольку пациенты старческого возраста составляют большую долю среди случаев этого типа инфаркта миокарда.
- Необходимы исследования для определения оптимальных стратегий снижения частоты кровотечений у пациентов старшего возраста.
- Необходимы исследования для понимания причин отсроченного появления симптомов у пожилых пациентов и для разработки стратегий с целью уменьшения вероятности позднего обращения за медицинской помощью и начала лечения, включая обучение членов семьи и лиц, осуществляющих уход за пациентом.
- Необходимы исследования для определения влияния наличия стабильной ИБС на уровень повседневной активности, состояние здоровья и сохранение самостоятельности у пожилых пациентов. Более эффективное распознавание и коррекция симптомов могут способствовать улучшению функций и качества жизни у пожилых пациентов с ИБС.
- Необходимы исследования для более четкого определения роли фармакологического стресс-теста с визуализацией в диагностике и лечении стабильной ИБС. Хотя визуализация повышает чувствительность оценки ИБС, излишнее доверие ее результатам может привести к несоответствию тактики ведения симптомам и предпочтениям пациента. Напротив, недостаточное использование методов визуализации может привести к недостаточной диагностике и лечению с возможным негативным воздействием на пациентоориентированные исходы.
- Необходимы исследования по оценке практической ценности альтернативных традиционным пробам с нагрузкой методов для оценки симптомов и функционального статуса пожилых пациентов, таких как пробы с субмаксимальной нагрузкой, тесты с ходьбой, определение скорости ходьбы, оценка вариабельности походки, определение сердечно-легочных индексов, определение индексов мышечной силы (например, кистевая динамометрия) и индексов нервно-психического напряжения как факторов, на которых основывается тактика ведения пациентов с ИБС.
- Требуется дополнительное изучение сравнительная эффективность медикаментозной терапии и раннего инвазивного вмешательства (включая ЧКВ и АКШ) у пациентов старческого возраста, особенно с учетом качества жизни, функциональных возможностей и применения лекарственных средств.
- Необходимы исследования по оценке возможной роли улучшения физического состояния перед проведением серьезных процедур как средства снижения риска в периоперационном периоде и улучшения исходов в послеоперационном периоде.
- Необходимы исследования для уточнения практической ценности программ кардиореабилитации с целью оптимизации функциональных возможностей и сохранения самостоятельности пациентов, снижения частоты госпитализаций и необходимости в длительном уходе, а также снижения затрат на медицинское обслуживание пациентов с ИБС старческого возраста.
- Необходимы исследования сравнительной эффективности разных схем антитромботической терапии у пациентов старческого возраста с определенными сопутствующими состояниями (например, сопутствующей фибрилляцией предсердий, прогрессирующей почечной недостаточностью, высоким риском падений или кровотечения) или без них.
- Необходимы исследования для оценки важности настроения пациента и его психологического резерва (например, нацеленности на выздоровление/воли к жизни) как факторов, влияющих на вероятность благоприятного исхода после кардиохирургического вмешательства.

Окончание таблицы 2

- Необходимы исследования, направленные на изучение того, как включить в процесс принятия решений план мероприятий по длительному уходу перед проведением серьезного вмешательства, а того, как планирование отдаленного ухода влияет на определение целей и схемы лечения на более раннем этапе.
- Дополнительные исследования требуются для разработки методов оценки рисков и возможных благоприятных эффектов хирургического лечения в различные периоды времени с целью упрощения процедуры совместного принятия решения (например, каковы риски и благоприятные эффекты медикаментозной терапии по сравнению с ЧКВ и АКШ при лечении хронической ИБС у 80-летнего пациента с конкретными сопутствующими заболеваниями на ближайшие 1, 2 и 5 лет?).
- Необходимы совместные исследования с участием неврологов, рентгенологов, гериатров и других специалистов для разработки новых технологий визуализации, когнитивных тестов, биомаркеров и генетических маркеров для выявления легких когнитивных нарушений и деменции, а также для прогнозирования нарушения когнитивных функций, связанных с операционными рисками и послеоперационными исходами.
- Необходимы исследования для оптимизации выявления пациентов с высоким риском тревожного возбуждения и делирия в послеоперационном периоде и для разработки стратегий профилактики или минимизации таких состояний и их лечения.

ческой нагрузкой, и фармакологические пробы описаны как наиболее полезный вариант диагностики и определения прогноза.

Руководства подчеркивают, что большинство рекомендаций по лечению стабильной ИБС у пациентов старческого возраста базируется на данных, полученных в РКИ с участием более молодых пациентов. Для большинства пациентов со стабильной ИБС в качестве первоначального подхода рекомендуется медикаментозная терапия. Обоснованным и приемлемым у отдельных пациентов подходом является реваскуляризация, но ее следует выполнять только с учетом предпочтений пациента и после надлежащей оценки его функциональных возможностей, качества жизни и проблем, связанных с заключительным этапом жизни (т.е. факторов, которые часто оказывают влияние на принятие клинических решений у пожилых пациентов). У очень пожилых пациентов имеет место более высокий клинический риск, чем у более молодых людей, и пожилой возраст является одним из сильных предикторов смертности, массивных кровотечений и инсульта после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Но показатели успешного проведения ангиографических процедур и их клиническая эффективность у пожилых и более молодых пациентов сопоставимы, и имеются данные о том, что абсолютный благоприятный эффект у пожилых пациентов может быть даже выше вследствие наличия более высокого исходного риска.

Трудности ведения пациентов старческого возраста со стабильной ИБС также связаны с более тяжелым поражением коронарных артерий, нарушением функции левого желудочка, сопутствующим поражением клапанов сердца, а также высокой частотой сопутствующих заболеваний легких, периферических артерий, почечной недостаточности, нарушений функции печени, сахарного диабета, артериальной гипертензии, нарушений со стороны кровяной системы.

Пациентам старческого возраста, особенно старше 80 лет, нередко выполняется аортокоронарное шунтирование (АКШ) ввиду тяжести поражения коронарного русла. Шкалы оценки кардиохирургического риска предусматривают оценку некоторых гериатрических параметров, например скорости ходьбы в качестве суррогатного маркера старческой астении. Однако ни один из этих

инструментов не учитывает функциональный статус пациента или наличие деменции, что ограничивает их использование у пациентов в возрасте 75 лет и старше.

Ввиду высокой частоты кардиологических и некардиологических сопутствующих заболеваний, а также возрастного снижения сердечного резерва и ухудшения гомеостаза у пациентов старческого возраста имеется более высокий риск серьезных осложнений в периоперационном периоде, включая инсульт, когнитивные нарушения, делирий, почечную и дыхательную недостаточность, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. В возрасте 75–79 лет и старше 80 лет наблюдается значительное повышение послеоперационной летальности после АКШ: в исследованиях, опубликованных за период с 2000 по 2007 г., послеоперационная летальность среди 80-летних пациентов оказалась в 2 раза выше, а показатели выписки домой – в 2 раза ниже, чем среди пациентов более молодого возраста [14, 15]. Кроме того, лечение пожилых пациентов требует более длительного пребывания в блоке интенсивной терапии и пребывания в стационаре в целом [16–19].

Направления исследований в области лечения различных форм ИБС у лиц пожилого и старческого возраста

Суммируя ограничения РКИ в области ИБС и нерешенные проблемы в отношении ведения пациентов пожилого и старческого возраста, направления исследований для получения недостающей информации должны исходить из следующего (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на высокую распространенность ССЗ в целом и ИБС в частности у пациентов пожилого и старческого возраста, имеются лишь ограниченные доказательные данные, которыми можно было бы руководствоваться при принятии решений по тактике ведения пациентов в возрасте >75–80 лет, и практически отсутствуют высококачественные доказательные данные по ведению пациентов в возрасте >80 лет с многочисленными сопутствующими заболеваниями, серьезными нарушениями физического или когнитивного функционирования или со старческой

астенией, а также пациентов, длительно пребывающих в домах престарелых. Существует очень мало руководств по тактике ведения пациентов с ССЗ, касающихся вмешательств на последнем этапе жизни. Имеет место повсеместная нехватка информации о влиянии диагностических и терапевтических вмешательств на значимые для пациента исходы в пожилом и старческом возрасте (качество жизни, функционирование, сохранение независимости от помощи окружающих). Нередко избыточное внимание уделяется фармакологическим и хирургическим вмешательствам, в то время как нефармакологические методы (диета, изменение образа жизни и увеличение физической нагрузки) недооцениваются. Оказание помощи пожилым людям часто осложняется наличием возрастных изменений в физиологии сердечно-сосудистой системы и других системах организма, мультиморбидностью, нарушениями функционирования. Ввиду высокого риска неблагоприятных исходов (в том числе летального) у пожилых пациентов с ССЗ абсолютный благоприятный эффект терапевтических вмешательств потенциально выше, чем у более молодых

пациентов. Но в то же время у пожилых людей имеет место повышенный риск нежелательных явлений как при медикаментозной терапии, так и в результате диагностических и терапевтических процедур. Поэтому у пожилых пациентов наблюдается существенный сдвиг баланса между рисками и благоприятными эффектами, который неадекватно оценивается в клинических исследованиях и который необходимо учитывать в каждом случае индивидуально. Для восполнения этой недостающей информации существует критическая потребность в масштабных, популяционных и клинических исследованиях с принципиально новым дизайном, учитывающих значимые для пожилых пациентов исходы и, что наиболее важно, включающих обширные разнородные категории пожилых людей, отражающих повседневную клиническую практику. Результаты этих исследований станут основой для будущих руководств, основанных на доказательных данных, и будут способствовать преобразованию системы оказания медицинской помощи и улучшению исходов в растущей популяции пожилых людей с ССЗ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ткачева Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва

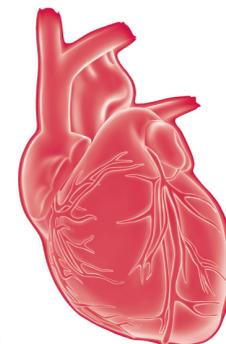
Котовская Юлия Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии и персонализированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K. et al.; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2016. Vol. 133. P. e38–e360.
2. Rich M.W., Chyun D.A., Skolnick A.H., Alexander K.P. et al.; American Heart Association Older Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council; American College of Cardiology; and American Geriatrics Society. Knowledge Gaps in Cardiovascular Care of the Older Adult Population: a Scientific Statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society // *Circulation*. 2016. Vol. 133. P. 2103–2122.
3. Heron M. Deaths: leading causes for 2010 // *Natl Vital Stat. Rep.* 2013. Vol. 62. P. 1–96.
4. Moran A.E., Forouzanfar M.H., Roth G.A., Mensah G.A. et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study // *Circulation*. 2014. Vol. 129. P. 1483–1492.
5. Forman D.E., Arena R., Boxer R., Dolansky M.A. et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults with Cardiovascular Disease: a Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association // *Circulation*. 2017. Vol. 135, N 16. P. e894–e918.
6. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G., Casey D.E. Jr et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. 2014. Vol. 130. P. e344–e426.
7. Alexander K.P., Roe M.T., Chen A.Y., Lytle B.L. et al.; CRUSADE Investigators. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 46. P. 1479–1487.

8. Avezum A., Makdisse M., Spencer F., Gore J.M. et al.; GRACE Investigators. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Am. Heart J.* 2005. Vol. 149. P. 67–73. doi: 10.1016/j.ahj.2004.06.003.
9. Dodson J.A., Geda M., Krumholz H.M., Lorenze N. et al. Design and rationale of the comprehensive evaluation of risk factors in older patients with AMI (SILVER-AMI) study // *BMC Health Serv. Res.* 2014. Vol. 14. P. 506. doi: 10.1186/s12913-014-0506-4.
10. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Феоктистова К.В., Остапенко В.С. и др. Острый коронарный синдром в старческом возрасте: статус проблемы и нерешенные вопросы // *Кардиоваскуляр. тер. и профилактика.* 2017. Т. 16, № 3. С. 62–67.
11. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., Berra K. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *Circulation.* 2012. Vol. 126. P. e354–e471. doi: 10.1161/CIR.0b013e318277d6a0.
12. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35, N 37. P. 2541–2619.
13. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34, N 38. P. 2949–3003.
14. Alexander K.P., Anstrom K.J., Muhlbaier L.H., Grosswald R.D. et al. Outcomes of cardiac surgery in patients > or = 80 years: results from the National Cardiovascular Network // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 35. P. 731–738.
15. Yanagawa B., Algarni K.D., Yau T.M., Rao V. et al. Improving results for coronary artery bypass graft surgery in the elderly // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012. Vol. 42. P. 507–512. doi: 10.1093/ejcts/ezr300.
16. Scott B.H., Seifert F.C., Grimson R., Glass P.S. Octogenarians undergoing coronary artery bypass graft surgery: resource utilization, postoperative mortality, and morbidity // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2005. Vol. 19. P. 583–588. doi: 10.1053/j.jvca.2005.03.030.
17. Bardakci H., Cheema F.H., Topkara V.K., Dang N.C. et al. Discharge to home rates are significantly lower for octogenarians undergoing coronary artery bypass graft surgery // *Ann. Thorac. Surg.* 2007. Vol. 83. P. 483–489. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.09.047.
18. Engoren M., Arslanian-Engoren C., Steckel D., Neihardt J. et al. Cost, outcome, and functional status in octogenarians and septuagenarians after cardiac surgery // *Chest.* 2002. Vol. 122. P. 1309–1315.
19. McClurken J.B., Rosenhek R., Guy T.S., Forman D.E. Risk stratification in elderly coronary artery disease patients: can we predict which seniors benefit most from revascularization options? // *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* 2011. Vol. 5. P. 422–431.



Тропические болезни, вызывающие поражение миокарда

Медведева Е.А.

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

В структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в тропических странах значимое место занимают паразитарные болезни, протекающие с поражением миокарда. Действительно, применение современных инструментальных и лабораторных методов диагностики привело к тому, что тропические паразиты все чаще признаются причинами сердечно-сосудистой патологии. В настоящем обзоре рассмотрены паразиты, которые наиболее часто инфицируют миокард, среди них простейшее *Trypanosoma cruzi*, возбудитель американского трипаносомоза (болезни Шагаса), и ленточный червь *Taenia solium*, возбудитель тениоза и цистицеркоза. Также обсуждаются тропический эндомиокардиальный фиброз, трихинеллез и шистосомоз. Для улучшения контроля над сердечно-сосудистыми заболеваниями в тропиках необходим целый комплекс организационных мероприятий, направленных на санитарно-просветительную работу с населением, улучшение социально-экономических условий. В настоящее время ввиду интенсивных миграционных и туристических потоков актуальной является осведомленность клиницистов и санитарных врачей во всем мире о завозных паразитарных болезнях как о потенциальных причинах поражения миокарда.

Ключевые слова: кардиомиопатия, болезнь Шагаса, тениоз, тропические инфекции

Tropical diseases that cause myocardial damage

Medvedeva E.A.

Almazov National Medical Research Centre, St.-Petersburg

In the structure of cardiovascular morbidity and mortality in tropical countries, significant place is occupied by parasitic diseases that occur with myocardial damage. Indeed, usage of modern instrumental and laboratory diagnostic methods has led to the fact that tropical parasites are increasingly recognized as the causes of cardiovascular pathology. In this review parasites that infect myocardium most frequently are examined, among them protozoan *Trypanosoma cruzi* (causative agent of American trypanosomiasis – Chagas disease), and tapeworm *Taenia solium* (causative agent of teniasis and cysticercosis). Also tropical endomyocardial fibrosis, trichinellosis and schistosomiasis are discussed. For cardiovascular diseases control improvement in tropics, complex of organisational arrangements is required, that are aimed at personal, social and health population education, and social and economic conditions improvement. Currently, in view of intensive migration and tourist flows, knowledgeability of clinicians and medical officers throughout the entire world about imported parasitic diseases as potential causes of myocardial damage is on the front burner.

Keywords: cardiomyopathy, Chagas disease, teniasis, tropical infections

В развивающихся странах прогнозируется увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний к 2020 г. [1]. На основе данных 2008 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рассчитала, что 75% мирового бремени сердечно-сосудистых заболеваний приходится на страны с низким и средним доходом [2]. Только в Африке сердечно-сосудистые заболевания составляют примерно 15% госпитализаций и 10–20% летальных исходов [3]. Такие факторы риска, как ожирение, курение и злоупотребление алкоголем, являются основными причинами роста сердечно-сосудистых заболеваний в странах с низким и средним доходом, однако маловероятно, что они полностью объясняют увеличение бремени заболеваний [1].

В тропиках сердечно-сосудистые заболевания могут быть разделены на 2 группы: 1) сердечно-сосудистые за-

болевания, эндемичные для тропиков, и 2) космополитные сердечно-сосудистые заболевания. Примерами заболеваний 1-й группы могут служить болезнь Шагаса с поражением сердца и эндомиокардиальный фиброз, которые специфичны для тропиков [4]. Заболевания 2-й группы включают хронические неинфекционные заболевания, такие как артериальная гипертония, ревматическая лихорадка, перикардит и ишемическая болезнь сердца [3].

Кардиомиопатии могут быть определены как болезни миокарда, сопровождающиеся дисфункцией сердца. В развивающихся странах наблюдается увеличение частоты «традиционных» форм кардиомиопатии с модифицированным клиническим течением, которые, вероятно, возникают вследствие генетических или экологических различий в этих областях, таких как недостаточное питание, загрязнение воздуха и патогенные инфекции [4].

Паразитарные инфекции человека в тропиках составляют значительную, но пренебрегаемую долю бремени заболевания. Протозойные организмы и гельминты могут вызывать инфекции с различными клиническими проявлениями [5]. В настоящем обзоре обсуждается важность тропических болезней как причин сердечно-сосудистой заболеваемости (табл. 1).

АМЕРИКАНСКИЙ ТРИПАНОСОМОЗ

Трипаносомозы — группа трансмиссивных протозойных болезней, вызываемых жгутиковыми простейшими рода *Trypanosoma*. Всемирной организацией здравоохранения трипаносомозы включены в число 6 наиболее опасных тропических болезней (лейшманиозы, лепра, малярия, трипаносомозы, филяриидозы, шистосомозы).

Простейшее *Trypanosoma cruzi*, возбудитель американского трипаносомоза (болезни Шагаса) вызывает значимое поражение миокарда. *T. cruzi* распространяется триатомовыми клопами рода *Triatoma*, *Panstrongylus* и *Rhodnius* (отряд полужесткокрылые; семейство хищницы). Переносчиками также являются представители 12 других родов, которые распространяют болезнь среди животных [6].

25 млн людей, проживающих в Латинской Америке, находятся в группе риска заражения инфекцией. Во время острой фазы инфекции у большинства инфицированных лиц клинические признаки заболевания отсутствуют, поэтому трудно оценить число зараженных [7]. Текущая оценка варьирует в зависимости от региона, 7–8 млн людей по всему миру инфицированы паразитом [8]. Согласно оценкам, у 30% инфицированных лиц возникает поражение сердца с развитием сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца, формированием внутрисердечных тромбов (вызывающих тромбоэмболию легочной артерии или системную тромбоэмболию) или внезапной смертью [4]. В совокупности эти клинические проявления усугубляют течение инфекции и увеличивают стоимость лечения пациентов [9]. Общая 5-летняя смертность пациентов с установленной кардиомиопатией Шагаса превышает 50% [4]. Разработка препаратов для лечения американского трипаносомоза, как одного из наиболее пренебрегаемых заболеваний в мире, не проводится. Текущие методы лечения характеризуются длительным периодом терапии с высоким риском тяжелых нежелательных реакций, возникающих у 40% пациентов, получающих лечение [8].

Географическое распределение и жизненный цикл *T. cruzi*

Болезнь Шагаса является эндемичной для Латинской Америки [4, 6]. Из-за миграции инфекция пересекла границы, и, согласно оценкам, в Европе в настоящее время проживают от 68 до 120 тыс. человек с болезнью Шагаса, при этом 30% из них имеют висцеральные поражения. Однако до 90% случаев болезни Шагаса в Европе остаются недиагностированными [10].

Цикл развития *T. cruzi* проходит со сменой хозяев: позвоночных животных (более 100 видов) и человека; пе-

Таблица 1. Предполагаемая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных тропическими болезнями

Тропическая болезнь	Предполагаемое число людей с инфекцией	Число случаев с поражением сердца
Болезнь Шагаса [6]	7–8 млн	У 30% развивается поражение сердца
Цистицеркоз [5, 34]	50 млн	20–25% у пациентов с сопутствующим документированным нейроцистицеркозом
Эндомиокардиальный фиброз [1]	12 млн	Все
Трихинеллез [5, 35]	10 тыс. новых случаев ежегодно	21–75% инфицированных пациентов
Шистосомоз [1]	200 млн	> 270 тыс.

реносчика возбудителя (клопы подсемейства *Triatominae*) (рис. 1). Инвазионной стадией для переносчика, как и для позвоночного животного и человека, являются трипомастиготы.

Заражение клопов происходит при питании кровью человека или животных, содержащей трипомастиготы. Попадая в организм триатомовых клопов (переносчики американского трипаносомоза), *T. cruzi* достигают желудка насекомого, превращаются здесь в эпимастиготы и размножаются в течение нескольких дней. Затем они проходят в заднюю и прямую кишку, где возвращаются к трипомастиготной форме. С этого момента клопы становятся заразными. После или во время засасывания крови клопы опорожняют прямую кишку, и возбудители попадают на кожу человека или слизистые оболочки. Однократно инвазированный клоп сохраняет паразитов до конца жизни (около 2 лет) [11].

Инвазионной стадией для позвоночного хозяина является трипомастиготная форма. Передача инвазии человеку и другим теплокровным происходит не прямо через укус клопа, а путем контаминации экскрементами клопов, содержащими трипаносом, ранки от укуса или слизистых оболочек. В месте укуса формируется шагома. Как правило, дефекация у клопов происходит непосредственно во время кровососания. Укусы клопов вызывают сильный зуд и воспаление, в результате чего паразиты могут быть занесены в ранку при расчесывании. У человека зарегистрированы также случаи врожденного трипаносомоза.

После попадания в организм позвоночного животного (природного резервуара) или человека трипомастиготы некоторое время остаются в периферической крови, но не размножаются.

Затем они проникают в мышечные клетки и клетки эндотелия легких, печени, лимфатических узлов и других органов, однако паразиты скапливаются преимущественно в клетках сердечной мышцы. Внутри клеток трипомастиготы

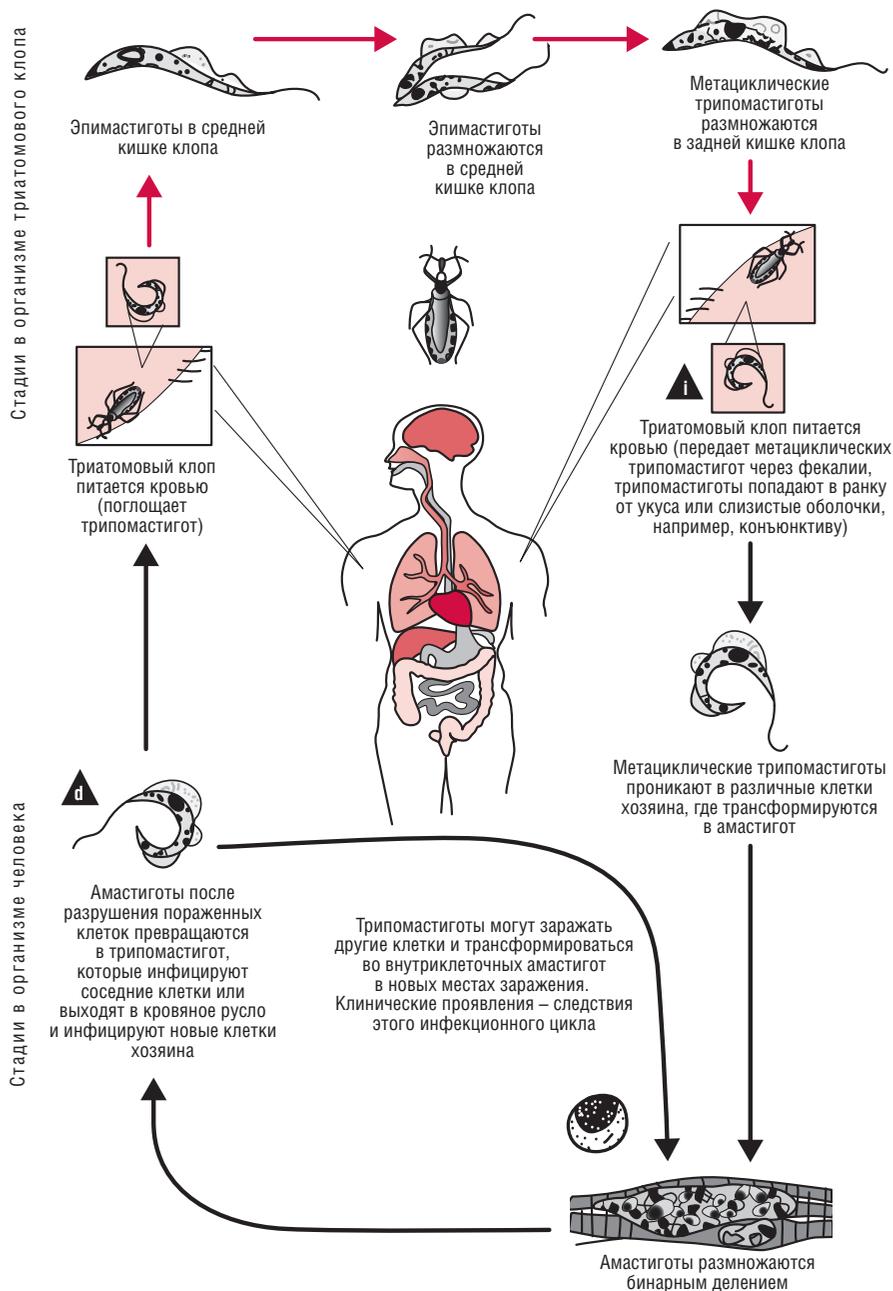


Рис. 1. Жизненный цикл *Tripanosoma cruzi*

стиготы трансформируются в эпимастиготную, промастиготную формы и в конце трансформации превращаются в округлую безжгутиковую форму – амастиготу. Наполненная амастиготами клетка человека или животного увеличивается в размерах и превращается в псевдоцисту, оболочкой которой служит стенка клетки хозяина. Перед разрывом и сразу после разрыва такой псевдоцисты амастигота (минуя промастиготную и эпимастиготную стадии) превращается в трипомастиготу. Трипомастиготы инвазируют соседние клетки, размножаются в стадии амастигот с образованием новых псевдоцист. Таким образом, амастиготы – сугубо внутриклеточная форма паразита. Часть трипомастигот, высвободившихся из псевдоцисты и не попавших в соседние клетки, попадает в кровь, где циркулирует и может попасть оттуда в организм переносчика [12].

В то же время ученые продолжают активно изучать особенности жизненного цикла *T. cruzi*: R.L. Kessler и соавт. представили новую экспериментальную модель для изучения взаимодействий хозяина–паразита, показывающую, что недавно дифференцированные эпимастиготы также могут быть инфекционными для хозяина млекопитающего [13].

Эпидемиология

Основными переносчиками возбудителя американского трипаносомоза являются летающие клопы *Triatoma megistis*, *Triatoma infestans* и др. Эти насекомые отличаются яркой окраской и сравнительно крупными размерами – 15–35 мм в длину. Нападают на человека и животных ночью. Трансовариальная передача трипаносом из поколения в поколение у триатомовых клопов отсутствует.

Многие виды триатомовых клопов могут просто поддерживать инфекцию среди диких животных, но некоторые виды адаптировались к существованию в жилище человека. В этих ситуациях имеет место жизненный цикл, связанный с домашними животными, и инфекция у человека возникает при передаче паразита от домашних животных, таких как собаки и кошки. По имеющимся данным, инфицированность собак в синантропных очагах в отдельных районах Бразилии составляет 28,2%, в Чили – 9%, кошек в Бразилии – 19,7%, в Чили – 12%. В природных очагах резервуарами возбудителя служат броненосцы (сами не болеют), опоссумы (наиболее важны, так как имеют высокий индекс паразитемии), муравьеды, лисы, обезьяны и др. В Боливии и некоторых районах Перу определенное значение в качестве резервуара *T. cruzi* имеют морские свинки, которых население держит дома для употребления в пищу. Естественная зараженность морских свинок достигает 25–60%.

Переносчики в циклах, связанных с домашними животными, обычно обнаруживаются в глинобитных стенах и на соломенных крышах домов низкого качества в сельской местности. Как результат этого, болезнь Шагаса обычно связана с социально-экономическим статусом, и бедное сельское население подвержено в наибольшей мере. Наличие рядом домашних животных обеспечивает большое количество порций крови [10]. В населенных пунктах, эндемичных по данному заболеванию, может быть заражено 25–100% домов, при этом отдельные дома и их непосредственное окружение создают условия для формирования больших колоний неполовозрелых и половозрелых клопов [10]. В одном жилище могут обитать тысячи насекомых, и 50% триатомовых клопов могут быть инфицированы. Способность некоторых видов триатомовых клопов заражать как домашних животных, так и лесные зоны вызывает все большую обеспокоенность и является потенциальной угрозой для стратегий по контролю над переносчиком возбудителя заболевания. Эти виды обладают способностью повторной колонизации жилищ при ослаблении методов контроля над переносчиком возбудителя инфекции [14].

Трансмиссивный путь передачи инфекции является наиболее частым, однако возможна также передача инфекции при переливании крови, трансплантации органов и врожденная инфекция [5]. Врожденная инфекция может возникнуть у 10% женщин при употреблении пищи и напитков, контаминированных триатомовыми клопами [15].

В последнее время миграция из сельской местности в города и международная миграция изменили эпидемиологию болезни Шагаса. Пригородные районы и города, эндемичные и неэндемичные зоны в настоящее время в одинаковой мере могут быть связаны с данной паразитарной инфекцией [16]. В результате динамических изменений в популяции человека и скоординированных усилий стран, направленных на препятствие передачи инфекции переносчиком и трансфузионным путем, распространенность и заболеваемость болезнью Шагаса постоянно изменяются [5].

Стадии заболевания

В развитии болезни Шагаса выделяют 3 фазы: острую, промежуточную (латентную) и хроническую. Хроническая фаза инфекции может быть подразделена на неклассифицируемую, желудочную и сердечную формы. В острую фазу заболевания поражение сердца представляет собой острый миокардит, однако в большинстве случаев он протекает бессимптомно. Во время промежуточной фазы инфекции у пациентов отмечаются признаки инфекции *T. cruzi* без каких-либо явных клинических признаков поражения сердца или желудочно-кишечного тракта. Примерно у $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ пациентов с промежуточной фазой заболевания в конечном счете разовьется кардиомиопатия [17].

Острая фаза наблюдается главным образом у детей в возрасте до 5–7 лет. Инкубационный период длится от 7 до 14 сут. Заболевание начинается остро, с недомогания, озноба, головных болей, повышения температуры тела. В месте внедрения паразита часто наблюдается первичный аффект – шагома, представляющая собой воспалительный инфильтрат с лимфангитом и регионарным лимфаденитом. При внедрении паразитов через слизистую оболочку глаза обычно развивается синдром Романы – симптомокомплекс, включающий односторонний конъюнктивит, отек век и лица на стороне поражения в совокупности с реакцией окологлазных, подчелюстных лимфатических узлов. Иногда в начале заболевания появляется мелкоточечная сыпь на груди и туловище, сохраняющаяся 8–10 сут. Увеличиваются шейные, подмышечные и паховые лимфоузлы. Паразитемия обнаруживается при оценке прямого мазка (без последующего посева). Примерно у $\frac{1}{3}$ инфицированных лиц наблюдаются симптомы инфекции, при наличии симптомов они бывают легкими или спонтанно разрешаются. Во время этой фазы может наблюдаться прямая инвазия в волокна миокарда. Симптомы острой инфекции могут включать лихорадку, недомогание, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию и острый миокардит. В целом эта стадия инфекции *T. cruzi* обычно приводит к относительно легкому заболеванию. Это легкое течение заболевания в сочетании с фактом того, что бедное сельское население имеет наиболее высокий риск инфекции и ограниченный доступ к медицинской помощи, зачастую означает, что лица, которые по результатам более поздних обследований являются серопозитивными в отношении паразита, не могут вспомнить о перенесенной когда-либо болезни Шагаса в острой фазе [18]. По оценкам, смертность во время острой фазы инфекции составляет 5–10%, при этом смерть наиболее часто наступает в результате застойной сердечной недостаточности вследствие тяжелого миокардита и/или менингоэнцефалита и пневмонии, обычно у детей [4].

Клеточный и, возможно, гуморальный иммунный ответ вовлечены в контроль над острой стадией паразитарной инфекции. Тем не менее, этого ответа обычно бывает недостаточно для полной элиминации паразита [5]. Как результат – возникает бессимптомная фаза различной длительности, которую обычно называют латентной или промежуточной фазой. Промежуточная фаза инфекции может быть определена как сочетание следующего: ин-

фекция, которая подтверждена по данным серологического или паразитологического исследования, нормальные результаты рентгенографии органов грудной клетки и электрокардиограммы (ЭКГ), нормальные результаты контрастной рентгенографии желудочно-кишечного тракта (после приема внутрь взвеси бария и бариевой клизмы) в отсутствие клинических признаков и симптомов заболевания [19]. Пока до конца непонятно, почему у некоторых пациентов промежуточная фаза инфекции *T. cruzi* переходит в хроническую болезнь Шагаса, но считается, что некоторые факторы влияют на течение заболевания. Эти факторы включают штамм паразита, паразитарную нагрузку во время острой фазы, качество иммунного ответа хозяина и наличие или отсутствие реинфекции.

Формы хронической болезни Шагаса включают кардиальную, гастроинтестинальную и кардиогастроинтестинальную инфекции [20]. Наиболее распространенным и тяжелым клиническим проявлением является хроническая болезнь Шагаса с поражением сердца, которая развивается в течение нескольких лет или даже десятилетий. Кардиомиопатия Шагаса возникает у 20–40% хронически инфицированных лиц, наиболее часто в возрасте 20–59 лет [9]. В дополнение к высокой заболеваемости и смертности миопатия поражает и инвалидизирует пациентов в наиболее трудоспособном возрасте, в связи с чем заболевание представляет основную проблему здравоохранения в странах Латинской Америки [6].

Патофизиология

Обычно иммунный ответ 1-го типа, запускаемый интерлейкином (ИЛ)-12 и характеризующийся продукцией интерферона γ (ИФН γ), играет ключевую роль в контроле над инфекцией, вызываемой *T. cruzi*. Данный паразит является внутриклеточным, поэтому в борьбе с ним эффективен иммунный ответ, который снижает репликацию паразита в клетках хозяина посредством продукции оксида азота (NO) и литических антител [21].

В патогенезе острой стадии ведущее значение имеют токсико-аллергические реакции, сопровождающиеся аутоиммунными процессами. При поражении интрамуральных ганглиев гладкой мускулатуры кишечника могут возникать «мегасиндромы»: мегаэзофагус, мегадуоденум, мегаколон, мегасигма. В миокарде, скелетных мышцах развиваются воспалительно-дистрофические изменения, иногда некробиотического характера.

К развитию кардиомиопатии при хронической болезни Шагаса приводит комбинация эффектов: персистенция паразита, запускаемое паразитом тканевое воспаление, микроваскулярная и нейрогенная дисфункция, а также аутоиммунный ответ [9]. У лиц с этой стадией инфекции наблюдается усиленный Т-клеточный ответ 1-го типа. Недостаточность механизмов иммунного контроля, в частности экспрессия ИЛ-10 и Т-регуляторных клеток, вероятно, приводит к неконтролируемому воспалительному ответу. По-видимому, именно этот ответ в комбинации с постоянной стимуляцией антигена в конечном счете приводит к массивному и необратимому повреждению ткани при хронической болезни Шагаса с поражением сердца [5].

В свою очередь в недавнем исследовании с включением 240 пациентов (95 – бессимптомных, 145 – с кардиомиопатией Шагаса) авторы продемонстрировали, что высокая экспрессия ИЛ-17А ассоциирована с лучшей систолической и диастолической функцией левого желудочка. Таким образом, полученные данные позволяют предполагать, что ИЛ-17А играет важную иммуномодулирующую роль в хронической фазе болезни Шагаса и может участвовать в защите от повреждения миокарда [22].

У пациентов, инфицированных *T. cruzi*, спектр исходов варьирует на географическом и индивидуальном уровне [5]. Вероятно, это является результатом генетических различий как у хозяина, так и паразита. Например, считается, что различия в патологии инфекции *T. cruzi* возникают вследствие вариаций у различных штаммов паразита, обнаруживаемых в специфических областях Южной Америки. Штаммы *T. cruzi* объединены в 6 дискретных типовых единиц (I–VI) [23]. Штаммы I и II считаются двумя основными группами, оба штамма инфицируют людей. Штамм II ассоциирован с более тяжелым заболеванием и высокой паразитемией. Штамм I является основной причиной болезни Шагаса в северной части Южной Америки и Центральной Америки и превалирует в лесных циклах по всему континенту. Напротив, в регионе Южного конуса Южной Америки в развитие болезни Шагаса вовлечены штаммы II, V и VI. До настоящего времени штаммы III и IV обнаруживались только у спорадически инфицированных людей [24–26].

Диагностика

Клиническая картина

Клинические проявления хронической стадии инфекции с поражением сердца широко варьируют в зависимости от степени повреждения миокарда [9]. Клинические признаки включают сердцебиение, атипичную боль в грудной клетке, предобморочное состояние, обморок, одышку при физической нагрузке, застойную сердечную недостаточность, симптомные аритмии, тромбоэмболию, инсульт и даже внезапную смерть [4].

В частности, стенка левого желудочка истончается, что приводит к формированию атипичной аневризмы – характерного признака хронической болезни Шагаса с поражением сердца. В таких аневризмах часто обнаруживаются тромбы. Нарушения ритма также являются характерным признаком хронической болезни Шагаса с поражением сердца, что приводит к блокаде сердца на ранних стадиях и злокачественным аритмиям впоследствии. Внезапная смерть у пациентов с хронической болезнью Шагаса с поражением сердца может возникнуть в результате желудочковой тахикардии, полной блокады сердца или тромбоэмболии. Общая 5-летняя смертность у пациентов с установленной кардиомиопатией при хронической болезни Шагаса составляет >50% [4].

Лабораторные исследования

Метод диагностики, используемый для выявления *T. cruzi*, зависит от стадии заболевания в каждом конкретном случае. При острой стадии инфекции, когда паразитемия относительно высокая, оптимальным мето-

дом диагностики являются микроскопия и приготовление препарата толстой или тонкой капли крови. Методы, основанные на определении концентраций, могут помочь в диагностике инфекций, которые возникают при низком уровне паразитемии [20].

В латентную (промежуточную) и хроническую фазу ввиду низкого уровня паразитемии диагностика заболевания ранее основывалась на серологических исследованиях, включая твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и непрямой иммунофлуоресцентный анализ (НИФА) [4]. При использовании серологических методов диагностики выявляются иммуноглобулины классов G (IgG) и M (IgM), которые могут сохраняться пожизненно, однако перекрестная реактивность с другими паразитарными инфекциями и аутоиммунными заболеваниями приводит к низкой специфичности. Серологические исследования остаются положительными даже после излечения от паразитарной болезни, что осложняет точную оценку бремени заболевания.

Ксенодиагностика или посев крови могут применяться у пациентов в хронической стадии инфекции в качестве альтернативы наиболее распространенным серологическим методам. Инокуляция образца крови в специальную среду или мышам для демонстрации наличия паразита не имеет клинического значения, так как паразиты могут не обнаруживаться в течение нескольких недель.

В последнее время молекулярные анализы на основе ПЦР-диагностики продемонстрировали потенциальную чувствительность для выявления пациентов с болезнью Шагаса. Эти методы также являются наиболее эффективным способом оценки излечения после антитрипансомного лечения [4]. Метод радиоиммунопреципитации с использованием йодированных белков *T. cruzi* является чувствительным и специфичным, в настоящее время используется в качестве подтверждающего теста у многих доноров крови США и разрешен FDA. Однако эти методы диагностики не доступны в продаже, и не определено, являются ли они более точными, чем серологические исследования [9]. Дальнейшей разработке новых методов диагностики может значительно помочь консенсус по «золотому стандарту» диагностики, без которого оценка новых методов в отношении их чувствительности и специфичности затруднена.

Инструментальные методы диагностики

■ Электрокардиография (ЭКГ)

В острую стадию инфекции на ЭКГ можно выявить атриовентрикулярную (АВ) блокаду 1-й степени и изменения QRS [5]. Также достаточно часто отмечаются различные нарушения процессов реполяризации: отрицательные или двухфазные волны T, депрессия или элевация сегмента ST, ранняя реполяризация [27].

В промежуточную фазу инфекции у инфицированных лиц изменения на ЭКГ или рентгенологические отклонения наиболее часто отсутствуют; однако стресс-тесты и эхокардиография (ЭхоКГ) позволяют диагностировать латентные изменения миокарда [18].

При хронической форме почти всегда поражается проводящая система сердца: на ЭКГ могут быть заре-

гистрированы блокады ножек пучка Гиса, чаще правой ножки, АВ-блокады, в том числе и полная АВ-блокада с синдромом Морганьи–Адамса–Стокса.

Значимая роль ЭКГ-диагностики была продемонстрирована в крупном эпидемиологическом исследовании сельских общин боливийского Чако. Из 1137 человек в возрасте от 10 лет и старше 753 (66,2%) имели инфекцию *T. cruzi*. Кардиологическое обследование было проведено у 398 инфицированных участников, из них 13,8% имели одну или более аномалий ЭКГ, указывающих на кардиомиопатию Шагаса. Наиболее частыми аномалиями были блокады ножек пучка Гиса – 11,3%, сопровождающиеся нарушениями ритма или желудочковой эктопией в 3,3% случаев, а также АВ-блокадами (2,6%). Распространенность любых изменений на ЭКГ увеличивалась с возрастом: 1,1% для лиц 10–19 лет, до 14,2%, 17,3% и 26,4% среди обследуемых 20–39, 40–59 и старше 60 лет соответственно. АВ-блокады 1-й степени чаще всего наблюдались у участников старше 60 лет, в то же время 4 пациента с АВ-блокадой 3-й степени были моложе 50 лет. Кроме того, авторы отметили, что большее число ЭКГ-аномалий ассоциировалось с увеличением диастолических размеров левого желудочка и меньшей фракцией выброса по данным эхокардиографии [28].

■ Эхокардиография

ЭхоКГ является необходимым диагностическим методом для исходной оценки и долгосрочного наблюдения за пациентами с хронической болезнью Шагаса с поражением сердца. Использование ЭхоКГ может облегчить характеристику и определение прогностических факторов смертности и клинических событий [29]. Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) в острую фазу обычно сохранена, если только миокардит не приводит к желудочковой дисфункции [18]. На поздних стадиях хроническая болезнь Шагаса с поражением сердца имитирует хроническую ишемическую болезнь сердца или идиопатическую дилатационную кардиомиопатию.

Характерные ЭхоКГ-изменения включают апикальную аневризму, сегментарные нарушения сократительной функции ЛЖ и снижение систолической функции ЛЖ [30]. Перикардальный выпот в острую стадию инфекции возникает у 42% пациентов. Допплеровское исследование также играет большое значение. Нарушение функции ЛЖ по данным ЭхоКГ является наиболее сильным независимым прогностическим фактором смертности [31].

В аргентинском исследовании, включившем 849 пациентов с хронической болезнью Шагаса, прогностическими факторами смертности были конечно-систолический размер ЛЖ и фракция выброса. Конечно-диастолический, конечно-систолический размер ЛЖ и фракция выброса также были прогностическими факторами нелетальных клинических событий [29]. В последние годы более активно изучаются современные ЭхоКГ-методики в оценке миокарда при кардиомиопатии Шагаса – Strain, 3D-эхокардиография [32].

■ Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца

МРТ с кардиосинхронизацией была предложена как отличный метод для оценки кардиомиопатии при болезни

Шагаса. Все больше исследователей отмечают высокую чувствительность МРТ в выявлении поражения миокарда при болезни Шагаса.

Так, S.A. Lee-Felker и соавт. выполнили МРТ сердца с контрастным усилением 81 пациенту с болезнью Шагаса, не получавшему лечение. Пациенты исходно были разделены на 3 группы: 1-я группа: ЭКГ и ЭхоКГ в пределах нормы ($n=50$); 2-я группа: ЭКГ с аномалиями и ЭхоКГ без патологических изменений ($n=10$); 3-я группа: ЭхоКГ с патологическими признаками ($n=21$). У 26% обследованных пациентов (21/81) было выявлено отсроченное контрастирование миокарда, в большинстве случаев нижнелатеральное по локализации (27%, 32/117 сегментов) и трансмуральное по структуре (56%, 65/117 сегментов). У 8% (4/50), 30% (3/10) и 67% (14/21) пациентов в соответствующих группах был диагностирован эффект отсроченного накопления контраста. Из этих индивидуумов в 1-й группе 50% (2/4), во 2-й 67% (2/3) и в 3-й 100% (14/14) также имели аномалию движения стенки по данным МРТ. Таким образом, было показано, что МРТ сердца у пациентов с болезнью Шагаса позволяет выявлять поражение миокарда, не диагностированное по данным ЭхоКГ и ЭКГ [33].

Лечение и контроль американского трипаносомоза

Разработка антипаразитарных препаратов представляет сложную задачу вследствие того, что паразиты локализуются внутриклеточно. Новых препаратов для лечения болезни Шагаса не разработано с 1970-х гг. [4]. Публикация генома *T. cruzi* в 2005 г. дала надежду на открытие новых мишеней для препаратов [34].

В настоящее время бензнидазол и нифуртимокс – единственные лекарственные препараты, применяемые для лечения болезни Шагаса – 1-я и 2-я линия терапии соответственно. Полный курс лечения составляет 60 дней, побочные эффекты, связанные с терапией, могут быть тяжелыми и снижают шанс того, что пациент пройдет весь курс, второй важной проблемой является достаточно высокая стоимость лечения с учетом низкого уровня жизни населения эндемичных стран [35].

В Кокрановском обзоре смертности и клинического прогрессирования кардиомиопатии при хронической болезни Шагаса оценивались результаты 13 исследований (срок наблюдения ≥ 4 года), сравнивающих исходы у 4229 пациентов, получавших трипанозидную терапию или плацебо [36]. По результатам этого обзора получение трипанозидной терапии было связано с уменьшением наличия циркулирующих антител или паразитарного материала на 50–90% по сравнению с контролем. Результаты по изучению прогрессирования болезни Шагаса или смерти указывали на меньшее преимущество. Примерно один из пяти пациентов прекращает лечение, и у одного из 40 пациентов наблюдается тяжелая реакция (требующая госпитализации, дополнительного лечения или прекращения терапии) [36]. Большинство специалистов и международных институтов сейчас рекомендуют специфическое антитрипаносомное лечение у пациентов с хронической болезнью Шагаса; однако необходимы более

качественные исследования по лечению пациентов для гарантии положительного исхода у пациентов.

При поражении сердца может также потребоваться медикаментозное, интервенционное и хирургическое лечение, в основном направленное на терапию сердечной недостаточности и имеющихся нарушений ритма и проводимости. При отсутствии противопоказаний применение β -блокаторов безопасно и хорошо переносится [9]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) используются дополнительно. Амiodарон применяется для лечения аритмий и, более того, обладает трипанозидным эффектом. При развитии АВ-блокад 2–3-й степени часто требуется имплантация кардиостимулятора. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) используется у пациентов с устойчивой желудочковой тахикардией и у пациентов, успешно реанимированных после эпизода, близкого к внезапной смерти, в подгруппе лиц с дисфункцией ЛЖ, а также выживших после остановки сердца.

Кроме того, следует отметить такие хирургические методы лечения, как трансплантация сердца при терминальной стадии хронической сердечной недостаточности (реактивация болезни Шагаса может возникнуть в результате иммуносупрессивной терапии против отторжения трансплантата) и терапия стволовыми клетками на поздних стадиях кардиомиопатии, обусловленной болезнью Шагаса.

Контроль над болезнью Шагаса посредством мероприятий, направленных на переносчика инфекции, был успешно достигнут в некоторых областях Южной Америки при использовании опросов по серораспространенности, целью которых было выявление областей с наибольшим риском инфекции. Затем эти области могут подвергаться воздействию методов по контролю переносчика возбудителя, таких как распыление пиретроидных инсектицидов и улучшение жилищных условий. Устранение трещин в глинобитных стенах и обеспечение металлической кровли являются простыми, но эффективными методами для снижения мест обитания переносчиков болезни Шагаса. «Инициатива Южного конуса», начатая в начале 1990-х гг., привела к эффективному снижению передачи *T. cruzi* во многих странах Южной Америки, в которых она была инициирована. Методы контроля переносчика инфекции, используемые в программе, включали опрыскивание синтетическими пиретроидами, улучшение жилищных условий и санитарное просвещение [37]. Успех этой программы отчасти был обусловлен тем, что виды переносчика заболевания в странах, в которых проводилась программа, включали *Triatoma infestans* и *Rhodnius prolixus*. Эти переносчики характеризуются тем, что можно точно установить место их обитания, т.е. их жизненный цикл ограничивается жилищем человека.

Совсем недавно в андийских странах и странах Центральной Америки были внедрены аналогичные программы контроля плюс универсальный скрининг препаратов крови для контроля над трансфузионными инфекциями [37]. В этих регионах количество инфицированных лиц оставалось выше, чем в странах Южного конуса. Возмож-

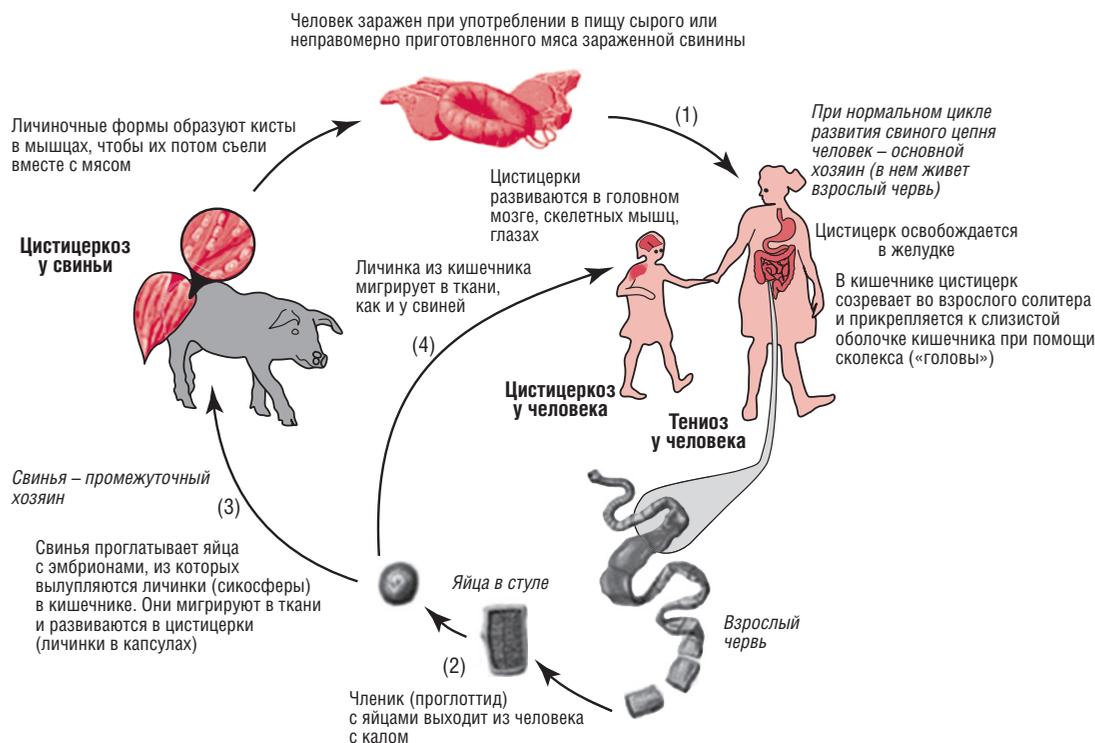


Рис. 2. Жизненный цикл *Taenia solium*

ным объяснением сниженной эффективности является то, что в этих областях нельзя полностью установить место обитания переносчиков болезни, и, соответственно, возможна повторная колонизация жилищ из близлежащих окрестностей и лесных зон [38].

Развитие жилищного строительства в сельской местности, трудоемкость и высокая стоимость распыления инсектицидов, а также факт того, что многие животные являются резервуаром *T. cruzi* ограничивают успех программ по контролю над *T. cruzi* [39]. Непрерывный контроль и наблюдение необходимы для предотвращения заболевания в областях, где распространенность болезни упала.

ТЕНИОЗ И ЦИСТИЦЕРКОЗ

Taenia solium, или свиной цепень, – это ленточный червь, который передается при употреблении сырого или недостаточно термически обработанного мяса свиней, содержащего личинки паразита. Наиболее часто данный паразит встречается в Южной Африке, Китае, Индии, Центральной Америке, Чили, Бразилии, Папуа – Новой Гвинее и неисламской Юго-Восточной Азии, где фекалии человека попадают к свиньям, а свинина может употребляться в сыром или недостаточно термически обработанном виде.

Патофизиология

В результате заражения цепнем или личиночными стадиями паразита могут возникнуть два заболевания, тениоз и цистицеркоз соответственно (рис. 2). Тениоз редко приводит к серьезным побочным эффектам. В некоторых случаях может наблюдаться боль в животе с нарушениями работы кишечника и потеря аппетита.

Цистицеркоз развивается в результате попадания в желудок яиц свиного цепня с загрязненными продуктами, через грязные руки, при забрасывании зрелых члеников из кишечника в желудок при рвоте у лиц, зараженных половозрелой формой свиного цепня. Цистицерк представляет собой наполненный прозрачной жидкостью пузырь размером от горошины до грецкого ореха (от 3 до 15 мм в диаметре). На внутренней поверхности пузыря располагается головка финны – сколекс с крючьями и присосками.

Для развития цистицеркоза необходимо попадание яиц гельминта в желудок и кишечник, где под влиянием желудочного сока плотная оболочка яиц растворяется, и освободившиеся зародыши по кровеносным сосудам разносятся по тканям и органам человека. Источником возбудителя инвазии является больной человек, выделяющий с фекалиями зрелые яйца и членики цепня. Заражение происходит через загрязненные руки, пищу, воду; помимо заражения яйцами цепня, из окружающей среды больной тениозом человек может заразиться цистицеркозом при антиперистальтике, рвоте с последующим заглатыванием онкосфер (аутоинвазия) [40].

Цистицеркоз представляет собой намного более серьезное заболевание, при котором личинки способны вызвать кистозные узлы в подкожных тканях и мышцах. Церебральный цистицеркоз считается наиболее серьезным осложнением; однако также может присутствовать поражение глаз, спинного мозга, кожи, мышц и сердца.

Воспалительный ответ миокарда вариабелен и может привести к формированию гранулем и участков фиброза. Впоследствии это может вызвать нарушения ритма и проводимости сердца, спонтанно или во время лечения [5]. Ранее считалось, что поражение сердца при цисти-

церкозе возникает редко, но, по данным аутопсийных исследований, распространенность составляет 20–25% у пациентов с сопутствующим документированным нейроцистицеркозом [5]. Цистицеркоз сердца зачастую протекает бессимптомно и наиболее часто обнаруживается во время операции на сердце или при вскрытии.

Диагностика и лечение

Диагноз инфекции, как правило, может быть установлен с использованием мазка кала, в котором могут выявляться членики или яйца. Диагноз цистицеркоза обычно устанавливается на основе серологических исследований, обычно ELISA [41]. Учитывая проблемы, связанные с диагностикой фекального материала (особенно биологическую опасность), несомненно, есть место для серологических методов выявления носителей взрослых видов *Taenia* spp. С этой целью применяется иммуноблот-анализ для определения антител к экскреторной секреции *T. solium* (TSES). ПЦР-диагностика с определением последовательности генов, кодирующих белок онкосферы Tso31, показала 100% специфичность и 97% чувствительность [42].

Кисты в головном мозге при их кальцификации видны на рентгенограммах и томограммах.

Празиквантел – наиболее часто используемый препарат для лечения активной формы тениоза. Если у пациента в дополнение к тениозу имеется цистицеркоз, препарат следует использовать с осторожностью, так как он обладает цистицидным действием и может вызвать воспаление вокруг погибающих кист. Никлозамид является альтернативным препаратом. Эффективность применения празиквантела или хирургического лечения при цистицеркозе сердца неясна и напрямую не изучалась, однако эти методы лечения являются многообещающими, учитывая их эффективность при других локализациях [5, 42].

ДРУГИЕ ПАРАЗИТАРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПОРАЖАТЬ МИОКАРД

К другим паразитам, при заражении которыми инфекция необязательно напрямую поражает миокард, но миокардит зачастую присутствует как не прямое следствие

Таблица 2. Эпидемиология, патогенез, клинические проявления и лечение паразитарных инфекций, которые поражают миокард

Паразитарная инфекция	Возбудитель	Географическое распределение	Способ передачи инфекции	Нарушения со стороны сердца	Лечение
Паразиты, которые преимущественно поражают миокард					
Африканский трипаносомоз (болезнь Шагаса)	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Южная и Центральная Америка, Мексика и южная часть США	Трансмиссивный: трансфузионный, врожденный, трансплантация органов; пищевой: эпизодически	Миокардит, перикардит (острая фаза); кардиомиопатия (хроническая фаза); сердечная недостаточность, блокада сердца, желудочковые аритмии, апикальная аневризма, внезапная сердечная смерть	Бенз니다зол или нифуртимокс
Цистицеркоз	<i>Taenia solium</i>	По всему миру, но сельские районы в развивающихся странах имеют наиболее высокую частоту инфекций	Фекально-оральный	Миокардит: аритмии	Альбендазол или празиквантел
Прочие инфекции, представляющие интерес					
Тропический эндомиокардиальный фиброз	Определенной причины нет	Уганда, Кот-д'Ивуар, Нигерия, Бразилия и Индия; заболевание периодически регистрируется за пределами тропиков	Этиология остается неизвестной	Панкардит, тромбы в желудочке сердца, атриовентрикулярная регургитация и сердечная недостаточность	Специфическое лечение отсутствует, в острую и хроническую стадии требуются инвазивные процедуры
Трихинеллез	Род <i>Trichinella</i>	По всему миру	Пищевой	Миокардит, перикардит и аритмии	Альбендазол или мебендазол
Шистосомоз	Род <i>Streptococcus</i>	Африка, Юго-Восточная Азия, Центральная и Южная Америка	Трансмиссивный	Гипертрофия правого желудочка, легочное сердце	Празиквантел

инфекции, относятся: 1) тропический эндомикардиальный фиброз (ЭМФ), заболевание, возникающее в результате гельминтной инфекции; 2) трихинеллез, вызванный круглым червем *Trichinella spiralis*, и 3) шистосомоз, паразитарное заболевание, развивающееся в результате инфекции, вызванной кровяными сосальщиками рода *Schistosoma* [43–44]. Легочная гипертензия, ассоциированная с шистосомозом, хорошо известна. Более того, рестриктивные паттерны дисфункции правого желудочка и эндомикардиальный фиброз обнаруживаются в аутопсийных исследованиях у пациентов с поздними стадиями гепатолиенального шистосомоза [5, 20]. Эти заболевания суммированы в табл. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тропические болезни, входящие в структуру сердечно-сосудистых заболеваний тропических стран с низким и средним доходом, не должны игнорироваться как организаторами здравоохранения, так и практикующими клиницистами во всем мире.

Tripanosoma cruzi, вероятно, является наиболее важной причиной кардиомиопатии в тропиках, и ее распространение в дальнейшем может расширяться, поэтому необходимы дальнейшие исследования, направленные на оптимизацию ее диагностики и лечения.

До тех пор, пока не будет глубокого понимания вклада редких тропических болезней в заболевания сердца

в странах с низким и средним доходом, нельзя гарантировать успех надлежащих стратегий вмешательства, таких как скрининг населения и назначение лекарственных препаратов.

Постоянно увеличивающиеся миграционный и туристический потоки способствуют распространению паразитарных болезней по всему миру. В результате распространения определенных редких тропических болезней, в частности трансмиссивных, в том числе вследствие изменений климата [45], врачи во всем мире должны оставаться осведомленными о завозных паразитах как о потенциальных причинах заболеваний сердца.

Следствием расширения зоны распространения редких тропических болезней может быть возобновление и поддержание интереса к паразитарным агентам сердечно-сосудистых заболеваний. Успех мероприятий по контролю над заболеваниями, обсуждаемыми в настоящем обзоре, основан на постоянном инвестировании в исследования новых методов лечения, профилактику и новые методы контроля. Важно отметить, что социальные детерминанты, такие как системы здравоохранения, отношения и представления пациентов и врачей, а также социально-экономические факторы должны быть изучены и признаны важнейшими факторами для улучшения контроля над сердечно-сосудистыми заболеваниями в тропиках.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов в этой работе.

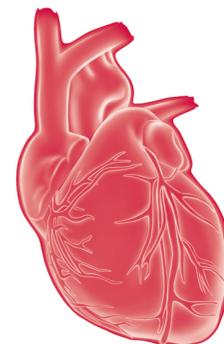
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Медведева Елена Александровна – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог консультативно-диагностического центра, младший научный сотрудник Научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
E-mail: elena5583@mai.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Moolani Y., Bukhman G., Hotez P.J. Neglected tropical diseases as hidden causes of cardiovascular disease // PLoS Negl. Trop. Dis. 2012. Vol. 6, N 6. Article ID e1499.
- World Health Organization [webpage on the Internet]. Projections of Mortality and Burden of Disease, 2004–2030; Standard DALYs (3% Discounting, Age Weights) – Baseline Scenario; 2008. WHO Regions, 2011. URL: http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/DALY7_2008.xls. (date of access: 20.12.2016)
- Tomaszewski R. Cardiovascular diseases in the tropics // Prog. Health Sci. 2011. Vol. 1. P. 217–219.
- Yacoub S., Mocumbi A.O., Yacoub M.H. Neglected tropical cardiomyopathies: I. Chagas disease // Heart. 2007. Vol. 94, N 2. P. 244–248.
- Hidron A., Vogenthaler N., Santos-Preciado J.I., Rodriguez-Morales A.J. et al. Cardiac involvement with parasitic infections // Clin. Microbiol. Rev. 2010. Vol. 23, N 2. P. 324–349.
- Coura J.R., Vinas P.A. [webpage on the Internet]. Chagas disease: a new worldwide challenge // Nature. 2010. Vol. 465. P. S6–S7. URL: www.nature.com/outlooks. (date of access: 08.03.2017)
- Tarleton R.L., Reithinger R., Urbina J.A., Kitron U. et al. The challenges of Chagas disease – grim outlook or glimmer of hope // PLoS Med. 2007. Vol. 4, N 12. Article ID e332.
- World Health Organization [webpage on the Internet]. Chagas Disease Fact Sheet. 2016. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>. (date of access: 20.12.2016)
- Ribeiro A.L., Nunes M.P., Telxheira M.M., Rocha O.C. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy // Nat. Rev. Cardiol. 2012. Vol. 9, N 10. P. 576–589.
- Monge-Maillo B., López-Vélez R. Challenges in the management of Chagas disease in Latin-American migrants in Europe // Clin. Microbiol. Infect. 2017. Vol. 23, N 5. P. 290–295. doi: 10.1016/j.cmi.2017.04.013.
- Bern C., Kjos S., Yabsley M.J., Montgomery S.P. Trypanosoma cruzi and Chagas disease in the United States // Clin. Microbiol. Rev. 2011. Vol. 24, N 4. P. 655–681.
- Coura J.R., Junqueira A.C., Fernandes O., Valente S.A. et al. Emerging Chagas disease in Amazonian Brazil // Trends Parasitol. 2002. Vol. 18, N 4. P. 171–176.

13. Kessler R.L., Contreras V.T., Marlière N.P., Aparecida Guarneri A. et al. Recently differentiated epimastigotes from *Trypanosoma cruzi* are infective to the mammalian host // *Mol. Microbiol.* 2017. Vol. 104, N 5. P. 712–736. doi: 10.1111/mmi.13653.
14. Gürtler R.E. Sustainability of vector control strategies in the Gran Chaco region: current challenges and possible approaches // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2009. Vol. 104, suppl. 1. P. 52–59.
15. Massad E. The elimination of Chagas' disease from Brazil // *Epidemiol. Infect.* 2008. Vol. 136, N 9. P. 1153–1164.
16. Moncayo A. Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the southern cone countries // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2003. Vol. 98, N 5. P. 577–591.
17. Bestetti R.B., Muccillo G. Clinical course of Chagas heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy // *Int. J. Cardiol.* 1997. Vol. 60, N 2. P. 187–193.
18. Tanowitz H.B., Machado F.S., Jelicks L.A. et al. Perspectives on *Trypanosoma cruzi*-induced heart disease (Chagas disease) // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2009. Vol. 51, N 6. P. 524–539.
19. Lescur F.X., Le Loup G., Freilij H. et al. Chagas disease: changes in knowledge and management // *Lancet Infect. Dis.* 2010. Vol. 10, N 8. P. 556–570.
20. Cheesbrough M. *District Laboratory Practice in Tropical Countries.* 2nd ed. Cambridge : Cambridge University Press, 2006.
21. Teixeira A.R.L., Hecht M.M., Guimaro M.C., Soussa O. et al. Pathogenesis of Chagas disease: parasite persistence and autoimmunity // *Clin. Microbiol. Rev.* 2011. Vol. 24, N 3. P. 592–630.
22. Sousa G.R., Gomes J.A., Damasio M.P., Nunes M.C. et al. The role of interleukin 17-mediated immune response in Chagas disease: High level is correlated with better left ventricular function // *PLoS One.* 2017. Vol. 12, N 3. Article ID e0172833. doi: 10.1371/journal.pone.0172833.
23. Zingales B., Andrade S.G., Briones M.R.S. et al. A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2009. Vol. 104, N 7. P. 1051–1054.
24. Who, how, what and where? // *Nature.* 2010. Vol. 465, N 7301. P. S8–S9. URL: http://www.nature.com/nature/journal/v465/n7301_supp/full/nature09222.html. (date of access: 08.03.2017)
25. Burgos J.M., Diez M., Vigliano C. et al. Molecular identification of *Trypanosoma cruzi* discrete typing units in end-stage chronic Chagas heart disease and reactivation after heart transplantation // *Clin. Infect. Dis.* 2010. Vol. 51, N 5. P. 485–495.
26. Ramirez J.D., Guhl F., Rendon L.M., Rosas F. et al. Chagas cardiomyopathy manifestations and *Trypanosoma cruzi* genotypes in chronic chagasic patients // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2010. Vol. 4, N 11. Article ID e899.
27. Alvarado-Tapias E., Miranda-Pacheco R., Rodriguez-Bonfante C., Velásquez G. et al. Electrocardiography repolarization abnormalities are characteristic signs of acute chagasic cardiomyopathy // *Invest. Clin.* 2012. Vol. 53, N 4. P. 378–394.
28. Fernandez A.B., Nunes M.C., Clark E.H., Samuels A. et al. Electrocardiographic and echocardiographic abnormalities in Chagas disease: findings in residents of rural Bolivian communities hyperendemic for Chagas disease // *Glob. Heart.* 2015. Vol. 10, N 3. P. 159–166. doi: 10.1016/j.ghheart.2015.07.004.
29. Viotti R., Vigliano C., Laucella S. et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas cardiomyopathy without heart failure // *Heart.* 2004. Vol. 90, N 6. P. 655–660.
30. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease // *Circulation.* 2007. Vol. 115, N 9. P. 1124–1131.
31. Rassi A., Rassi A., Rassi S.G. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies // *Circulation.* 2007. Vol. 115, N 9. P. 1101–1108.
32. Lima M.S., Villarraga H.R., Abduch M.C., Lima M.F. et al. Comprehensive left ventricular mechanics analysis by speckle tracking echocardiography in Chagas disease // *Cardiovasc. Ultrasound.* 2016. Vol. 14, N 1. P. 20. doi: 10.1186/s12947-016-0062-7.
33. Lee-Felker S.A., Thomas M., Felker E.R., Traina M. et al. Value of cardiac MRI for evaluation of chronic Chagas disease cardiomyopathy // *Clin. Radiol.* 2016. Vol. 71, N 6. P. 618.e1–e7.
34. El-Sayed N.M., Myler P.J., Bartholomeu D.C., Nilsson D. et al. The genome sequence of *Trypanosoma cruzi*, etiological agent of Chagas disease // *Science.* 2005. Vol. 309. P. 409–415.
35. Pinheiro E., Brum-Soares L., Reis R., Cubides J.C. Chagas disease: review of needs, neglect, and obstacles to treatment access in Latin America // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2017. Vol. 50, N 3. P. 296–300. doi: 10.1590/0037-8682-0433-2016.
36. Villar J.C., Perez J.G., Cortes O.I. et al. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 5. CD003463.
37. Schofield C.J., Dias J.C. The southern cone initiative against Chagas disease // *Adv. Parasitol.* 1999. Vol. 42. P. 1–27.
38. Gourbière S., Dumontiel E., Rabinovich J.E., Minkoue R. et al. Demographic and dispersal constraints for domestic infestation by non-domiciliated Chagas disease vectors in the Yucatan Peninsula, Mexico // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2008. Vol. 78, N 1. P. 133–139.
39. Ceaser M. Battling with Chagas disease in South America // *Lancet Infect. Dis.* 2005. Vol. 5. P. 470–471.
40. Kraft R. Cysticercosis: an emerging parasitic disease // *Am. Fam. Physician.* 2007. Vol. 76, N 1. P. 91–96.
41. Garcia H.H., Parkhouse R.M., Gilman R.H. et al. Serum antigen detection in the diagnosis, treatment, and follow-up of neurocysticercosis patients // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2000. Vol. 94, N 6. P. 673–676.
42. Okello A.L., Thomas L.F. Human taeniasis: current insights into prevention and management strategies in endemic countries // *Risk Manag. Healthc. Policy.* 2017. Vol. 10. P. 107–116. doi: 10.2147/RMHP.S116545.
43. Pozio E., Foggin C.M., Gelanew T. et al. *Trichinella zimbabwensis* in wild reptiles of Zimbabwe and Mozambique and in farmed reptiles of Ethiopia // *Vet. Parasitol.* 2007. Vol. 143, N 3–4. P. 305–310.
44. Mocumbi A.O.H., Falase A.O. Recent advances in the epidemiology, diagnosis and treatment of endomyocardial fibrosis in Africa // *Heart.* 2013. Vol. 99, N 20. P. 1481–1487.
45. Nouvellet P., Dumontiel E., Gourbiere S. The improbable transmission of *Trypanosoma cruzi* to human: the missing link in the dynamics and control of Chagas disease // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013. Vol. 7, N 11. Article ID e2505.



Доказательная медицина за пределами доверительных интервалов

Беграмбекова Ю.Л.

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

В данной статье рассмотрен вопрос о том, насколько результаты клинических исследований применимы к реальной клинической практике, и даны два основных постулата, определяющих стратегию выбора и оценки клинических исследований с целью формирования стандартов клинической практики.

Ключевые слова:

доказательная медицина, клинические исследования, клинические рекомендации

Evidence based medicine outside confidence intervals

Begrambekova Ju.L.

M.V. Lomonosov Moscow State University

In this article question of how far clinical trial results are applicable to real clinical practice is considered and two basic postulates that determine electoral strategy and clinical trials evaluation strategy in order to clinical practice standards formation are discussed.

Keywords:

evidence based medicine, clinical studies, clinical guidelines

«Не может быть! Не могу поверить», – сказала Алиса.

– «Не можете?» – сочувственно сказала Королева. – «А вы еще раз попробуйте. Глубоко вдохните и зажмурьтесь».

Льюис Кэрролл. «Алиса в Зазеркалье».

В последние несколько лет в медицинском сообществе все чаще обсуждается вопрос о том, насколько результаты клинических исследований применимы к реальной клинической практике. Иногда вопрос ставится даже более радикально: можно ли вообще доверять результатам рандомизированных клинических исследований, принимая во внимание тот факт, что они проводятся на специально отобранной популяции, а наблюдение за пациентами может существенно отличаться от реалий практического здравоохранения. На первый взгляд такие сомнения могут показаться довольно справедливыми и имеющими право на существование. Однако, как это довольно часто бывает, проблема кризиса доверия к доказательной медицине связана не только и не столько с проблемами самой доказательной медицины, а в большой степени возникает по причине неверного понимания роли отдельных элементов доказательной медицины в общем процессе научного поз-

нания и методологии оценки результатов исследований в процессе формирования стандартов и рекомендаций. К тому же понятие веры вообще довольно плохо применимо к процессу научного познания, а более свойственно области духовного познания мира.

Давайте обратимся к философской трактовке методов и законов научного познания: «...Установление факта (или фактов) является необходимым условием научного исследования. Научный факт представляет собой результат достоверного **наблюдения** и **эксперимента**: но сами по себе факты еще не составляют науки. Факты включаются в ткань науки лишь тогда, когда они подвергаются отбору, классификации, обобщению и объяснению. **Задача научного познания заключается в том, чтобы вскрыть причину возникновения данного факта, выяснить существенные его свойства и установить закономерную связь между фактами. Факт содержит немало случайного. Науку интересует прежде всего общее,**

Таблица 1. Типы исследований и примеры задач, которые они решают

Тип исследования	Вид полученных данных	Свойства полученных данных	Задачи
Рандомизированные клинические исследования	Результаты, полученные в эксперименте	Высокая достоверность для исследуемой популяции пациентов. Внешняя валидность сильно зависит от исследуемой популяции	Определение эффективности препарата (другого вмешательства) по сравнению с другим препаратом (вмешательством) или плацебо (маскировочным вмешательством)
Обсервационные исследования	Результаты, полученные при наблюдении	Большое количество и длительность наблюдений. Разнородные, неполные данные подвержены влиянию известных и неизвестных вмешивающихся факторов	Создание гипотезы для дальнейших РКИ. Изучение сформировавшихся в реальной клинической практике паттернов использования препарата (дозировок, схем назначения, «портретов пациентов», которым преимущественно назначается препарат). Регистрация редко встречающихся побочных эффектов в больших популяциях пациентов

закономерное. **Основой для научного анализа является не просто единичный факт, а множество фактов, отражающих основную тенденцию. Фактам нет числа. Из обилия фактов должен быть сделан разумный отбор некоторых из них, необходимых для понимания сути проблемы...**» (Спиркин А.Г. Философия : Учебник. М. : Гардарика, 1998. 816 с. ISBN 5-7975-0126-0).

Экстраполируя вышеупомянутое определение процесса научного познания на процесс формирования знания (стандартов клинической практики) в медицине, давайте попытаемся определить источники тех достоверных **наблюдений** и **экспериментов**, результатом которых должны стать **научные факты**. Очевидно, к ним относится весь арсенал научных исследований, которыми оперирует современная медицинская наука. Это рандомизированные клинические исследования (РКИ), исследования «случай–контроль», исследования с историческим контролем, различные виды обсервационных исследований и регистры. Спектр вышеупомянутых исследований представляет собой постепенную эволюцию от «эксперимента» до «наблюдения в условиях реальной клинической практики» (рис. 1, табл. 1). Соответственно, чем больше эволюционирует исследование в сторону «наблюдения в условиях реальной клинической практики», тем меньше у него остается признаков, необходимых для условий «чистоты и валидности» эксперимента, и тем больше у него появляется других признаков и свойств, которые характерны для реальной

клинической практики. Таким образом, каждый из этих типов исследований имеет признаки и свойства, которые наиболее полным образом отражают те задачи, которые перед ними поставлены.

РКИ полностью отвечают задаче постановки эксперимента, т.е. в условиях РКИ действие препарата (или другого изучаемого воздействия) благодаря процедурам рандомизации, маскировки и контроля за процедурами исследования максимально очищено от субъективных обстоятельств и/или ожидается, что эти обстоятельства благодаря процедуре рандомизации будут встречаться примерно в одинаковой степени и в группе контроля, и в группе воздействия. Это свойство РКИ называется внутренней валидностью и повышает вероятность того, что именно экспериментальное воздействие, а не какой-то другой случайный фактор или совокупность факторов вызвал изменения, которые были зарегистрированы исследователями. Тогда как данные, которые мы получаем из находящихся на другом полюсе обсервационных исследований и регистров формируются под воздействием реальной жизни и являются отражением изменчивых, стихийных и непредсказуемых факторов реальной жизни и реальной клинической практики. Они максимально отвечают задаче наблюдения и фиксации важной с клинической, социальной и экономической точек зрения информации у максимально возможного количества пациентов. Эти данные могут, в частности, касаться нежелательных явлений и, что особенно важно, редких нежелательных явлений, которые



Рис. 1. Спектр исследований в медицине

возможно зафиксировать только в условиях большой популяции пациентов; приверженности; привычек и предпочтений использования как врачами, так и пациентами; используемых дозировок. Часто в таких исследованиях фиксируются какие-то новые неожиданные особенности действия препарата, а иногда «благоприятные “побочные эффекты”» от его применения.

Именно такая история произошла в конце 1980-х – начале 1990-х гг., когда в нескольких сначала эпидемиологических, а затем обсервационных исследованиях была зафиксирована связь приема аспирина и предупреждения возникновения или прогрессирования колоректального рака (КРР) и колоректальной аденомы (КРА) (до 1990-х гг. такие данные фиксировались только на лабораторных животных). Было проведено несколько крупных обсервационных исследований, в которых было продемонстрировано снижение риска КРР и КРА у лиц регулярно принимавших аспирин (табл. 2). Так, например, в 1991-м г. Thun M. J. и соавт. [1] анализировали когорту пациентов, включенных в крупное обсервационное исследование Cancer Prevention Study II, в котором в общей сложности было 1 185 239 участников. Из этой популяции были выбраны 662 424 пациента, подтвердивших регулярный прием аспирина. Было обнаружено, что пациенты, принимавшие аспирин, имели более низкий риск возникновения КРР. Мужчины: относительный риск (ОР) 0,60 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,40–0,89; женщины: ОР 0,58 (95% ДИ 0,37–0,90)]. Эти исследования послужили началом почти уже 30-летней истории изучения целесообразности применения аспирина в качестве первичной профилактики КРР и КРА. На ее примере наглядно демонстрируется, как результаты исследований подобно пазлу собираются в единую картину научного знания, а медицинская общественность может принимать или не принимать важные решения относительно применения того или иного метода лечения или профилактики. История применения аспирина в качестве первичной профилактики имеет особенно драматический характер. Дело в том, что решение о применении любого лекарственного препарата в качестве первичной профилактики требует особенно тщательных и длительных исследований, так как нужно убедиться не только в эффективности препарата, но и в его безопасности в долгосрочной перспективе. Так как любая профилактика носит долгосрочный, а иногда пожизненный характер, высока вероятность того, что за это время произойдет накопление нежелательных явлений, вес которых превзойдет ожидаемую пользу профилактики. В табл. 2 приведены наиболее крупные исследования в области применения аспирина для первичной профилактики КРР и КРА. Нельзя не заметить, что обсервационные исследования в основном показывают гораздо более выраженные результаты, тогда как результаты РКИ более скромные. Также табл. 2 демонстрирует, как эволюционировали в процессе изучения данной проблемы и обсервационные, и рандомизированные исследования. Так, одной из важных вех в изучении вопроса о применении аспирина в качестве первичной профилактики КРР стало исследование Xiaoyun Liao в 2012 г. [2], в котором

изучался ответ на терапию аспирином в зависимости от мутации гена *PIK3CA*. Было показано, что использование аспирина у пациентов с КРР сопровождалось лучшей выживаемостью только при наличии мутации данного гена. Тогда как у лиц с диким типом гена *PIK3CA* разницы в выживаемости не наблюдалось. В последующих исследованиях продолжались поиски биомаркеров, которые позволяли бы прогнозировать ответ на терапию аспирином [3].

FDA пока не одобрило применение аспирина для первичной профилактики КРР в связи с отсутствием абсолютной уверенности в том, что польза от применения превышает потенциальный вред от побочных эффектов. В 2016 г. было начато рандомизированное исследование ASPIRED: ASpirin Intervention for the REDuction of Colorectal Cancer Risk [15]. Его цель – изучение аспирина в 2 дозировках по сравнению с плацебо для уточнения механизма действия аспирина и выяснения категории пациентов, у которых риск будет превышать пользу. Таким образом, осуществляя **«разумный отбор некоторых фактов, необходимых для понимания сути проблемы»** и благодаря использованию различных типов исследований в медицине, мы имеем возможность непрерывно уточнять и совершенствовать наши знания относительно лекарственных препаратов и других лечебных и диагностических процедур, не противопоставляя один вид исследования другому, а правильным образом используя их на разных этапах формирования научного знания (рис. 2).

Также необходимо принимать во внимание, что в связи с непрерывностью научного познания наши представления могут дополняться и даже полностью меняться под влиянием новых данных, в том числе полученных с помощью новых методик и новых подходов к изучению человеческого организма.

Таким образом, мы разобрались с тем, что процесс формирования рекомендаций и стандартов лечения включает постоянный анализ новой информации, а различные типы исследования расширяют и дополняют клиническую картину, позволяя принимать более взвешенные решения. Осталось понять, каким образом следует интерпретировать эту информацию и оценивать ее важность для медицинской практики. И тут мы прежде всего должны обсудить вопросы статистической и клинической значимости результатов исследований.

Большинство клинических исследований ставят целью доказать превосходство (superiority trials) исследуемого вмешательства (лекарственный препарат, хирургическое вмешательство, другие немедикаментозные методы воздействия и т.д.) по сравнению с контролем. Хотя исследования эквивалентности и «нехужести» (non-inferiority trials) также являются вполне приемлемыми видами исследований, на основании которых могут делаться выводы о целесообразности использования того или иного вида воздействия в клинической практике, в данной статье речь пойдет об исследованиях, доказывающих превосходство одного вида воздействия над другим/ отсутствием воздействия (контролем).

Таблица 2. Исследования в области применения аспирина для первичной и вторичной профилактики колоректального рака (КРР) и колоректальной аденомы (КРА)

Название исследования и конечные точки	Дизайн исследования	Количество пациентов	Результаты
Обсервационные исследования			
Thun M.J., 1991 [1]. Cancer Prevention Study II. Заболееваемость КРР	Проспективное обсервационное исследование	662 424	Мужчины: ОР 0,60; 95% ДИ 0,40–0,89. Женщины: ОР 0,58; 95% ДИ 0,37–0,90
Jacobs E.J., 2007 [4]. Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort . Заболееваемость КРР	Когортное исследование	146 113	ОР 0,68; 95% ДИ 0,52–0,90
Chan A.T., 2009 [5]. Смертность от КРР у лиц с диагностированным КРР	Проспективное когортное исследование	1279	ОР 0,71; 95% ДИ 0,53–0,95
Xiaoyun Liao, 2012 [2]. Прогрессирование КРР	Когортное исследование. Сравнение ответа на терапию аспирином при КР, ассоциированном с мутацией <i>PIK3CA</i> , по сравнению с диким типом гена	964	ОР 0,18; 95% ДИ 0,06–0,61; $p < 0,001$
Reimers M.S., 2014 [3] Прогрессирование КРР	Когортное исследование. Ответ на применение аспирина при разных типах мутаций	999	В целом по группе, принимавшей аспирин: ОР 0,53; 95% ДИ 0,38–0,74; $p < 0,001$. В группе с сильной экспрессией <i>PTGS2</i> ОР 0,68; 95% ДИ 0,48–0,97; $p = 0,03$, со слабой экспрессией <i>PTGS2</i> : ОР 0,59; 95% ДИ 0,38–0,97; $p = 0,02$, дикий тип <i>PIK3CA</i> : ОР 0,55; 95% ДИ 0,40–0,75; $p < 0,001$. Мутация <i>PIK3CA</i> : ОР 0,73; 95% ДИ 0,33–1,63; $p = 0,44$
Cardwell, 2014 [6]	Исследование «случай–контроль»	4794	Корригированный ОР = 1,02; 95% ДИ 0,83–1,25
X-F Ye, 2014 [7]. Смертность от КРР. Общая смертность	Метаанализ обсервационных исследований	33 746	У пациентов, не принимавших аспирин до установления диагноза: ОР=0,79; 95% ДИ 0,61–1,02. У пациентов, принимавших аспирин после установления диагноза: ОР=0,80; 95% ДИ 0,59–1,09
Рандомизированные клинические исследования (РКИ)			
APACC 2003 [8]. КРА	РКИ	272	Через 1 год: ОР 0,73; 95% ДИ 0,52–1,04; $p = 0,08$ Через 4 года – нет разницы
Women's Health Study, 2005 [9]. Смертность от КРР	РКИ	39 876	ОР 0,97; 95% ДИ 0,77–1,24; $p = 0,83$
Logan R.F., 2008 [10]. Рецидив КРА	РКИ	945	ОР 0,79; 95% ДИ 0,63–0,99
Physicians' Health Study [11]. Заболееваемость КРР	РКИ	22 071	RRR 1,15; 95% ДИ 0,80–1,65
Baron J.A., 2003 [12]. Вторичная профилактика КРР Рецидив КРР	РКИ	1121	Нескорректированный ОР 0,81 в группе, получавшей 81 мг (95% ДИ 0,69–0,96), и 0,96 в группе, получавшей 325 мг (95% ДИ 0,81–1,13, $p = 0,06$). Нескорректированный ОР для обеих групп 0,88; 95% ДИ 0,77–1,02
Cole V.F., 2009. [13]. Аспирин в предупреждении рецидива КРА Рецидив КРА	Метаанализ РКИ	2967	Снижение риска на 6,7%; 95% ДИ 3,2–10,2
Chubak J., 2015 [14]. Рецидив КРР	Метаанализ 14 РКИ		Возникновение КРР – ОР (более 10 лет применения) 0,60; 95% ДИ 0,47–0,76. Менее 10 лет – эффект отсутствует. Общая смертность от КРР: ОР 0,94; 95% ДИ 0,89–0,99
Осложнения при длительном приеме аспирина			
Chubak J., 2015 [14]. Эпизоды больших кровотечений	Метаанализ РКИ		Серьезное ЖК-кровотечение: ОР 1,94; 95% ДИ 1,44–2,62, внутричерепное кровотечение: ОР 1,53; 95% ДИ 1,21–1,93, геморрагический инсульт: ОР 1,47; 95% ДИ 1,16–1,88

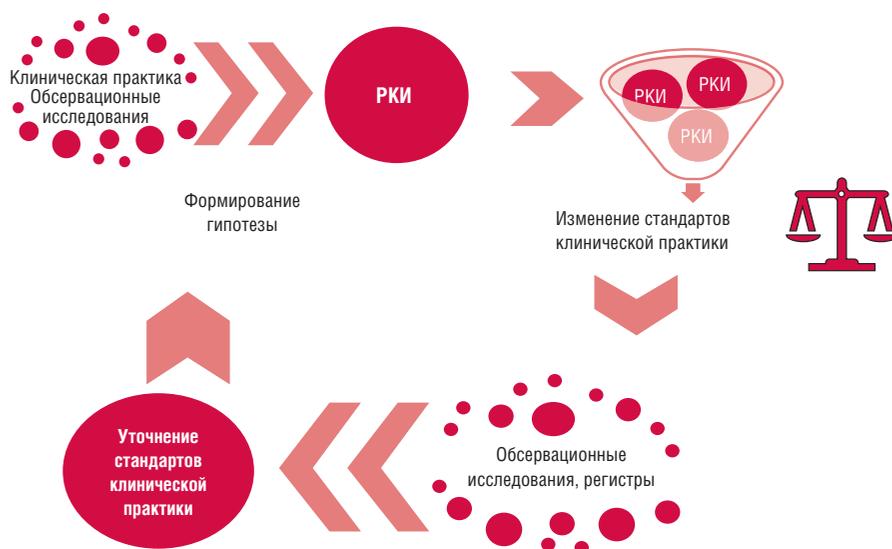


Рис. 2. Процесс научного познания в медицине

Итак, в исследованиях, которые доказывают превосходство исследуемого воздействия, за точку отсчета берется так называемая «нулевая гипотеза (H_0)», которая утверждает, что исследуемое вмешательство не отличается от контроля. Таким образом, чтобы доказать обратное, т.е. **превосходство исследуемого воздействия** над контролем, результаты исследования должны с достаточной степенью статистической достоверности отвергать нулевую гипотезу. Обычно «достаточной степенью статистической достоверности» считаются значения p меньше или равные 0,05 ($p \leq 0,05$), другими словами, если $p \leq 0,05$, то с вероятностью 95% и выше полученный результат связан именно с эффектом изучаемого воздействия, а не со случайностью. Недостаточная статистическая достоверность для первичной конечной точки обычно принимается как p больше или равно 0,05 ($p \geq 0,05$) [1]. Так как принято считать, что нет достаточных доказательств для отклонения нулевой гипотезы, если шанс, что полученный результат мог быть следствием случайности, превышает 5%. При этом низкая достоверность полученных результатов (высокое значение p) часто интерпретируется как доказательство истинности нулевой гипотезы (воздействие не лучше, чем контроль). Такая интерпретация является логической ловушкой. Низкая достоверность результатов означает, что в исследовании не было получено достаточно доказательств для того, чтобы нулевая гипотеза была отвергнута (а превосходство исследуемого воздействия доказано). Однако важно понимать, что **отсутствие доказательств эффекта** еще не является доказательством **отсутствия эффекта**. Второй характеристикой, которая используется при определении значимости полученного результата, является ДИ. 95% ДИ означает, что с 95% вероятностью результаты в популяции будут находиться в пределах соответствующих значений. Чем уже доверительный интервал, тем более значимыми для клинической практики являются результаты исследования.

Нередко при анализе результатов, в которых очевидно просматривается тенденция к тому, что исследуемое воз-

действие, возможно, более эффективно, чем контроль, но разница не достигает статистической достоверности, становится очевидным, что при изменении условий исследования (увеличения количества включенных пациентов, увеличения продолжительности наблюдения, выбора других характеристик конечных точек) результаты исследования могли бы быть более информативными. В таких ситуациях решение о целесообразности применения препарата и продолжения исследований с учетом выявленных проблем принимаются на основании совокупности факторов, которые, кроме характеристик препарата, могут включать и факторы, относящиеся к принятой клинической практике и очень часто – к экономической целесообразности дальнейшего продвижения лекарственного препарата для фармацевтической компании.

В качестве примера приведу историю исследований идеологического предшественника новой «звезды» кардиологии препарата Энтресто (LCZ696) – препарата омапатрилата (ингибитор вазопептидаз). Многочисленные исследования омапатрилата, проходившие в конце 1990-х – начале 2000 гг. показывали, что его гипотензивный эффект превосходит такие признанные антигипертензивные препараты, как лозартан, амлодипин [16], лизиноприл [17] и эналаприл. Одним из факторов, которыми объяснялся более сильный вазодилатирующий эффект омапатрилата по сравнению с ингибиторами АПФ, являлся их более выраженный эффект по препятствованию деградации брадикинина, но, как оказалось, именно эта особенность омапатрилата стала его ахиллесовой пятой, так как в результате увеличения концентрации брадикинина у пациентов часто возникал такой потенциально опасный нежелательный эффект, как ангионевротический отек [18]. Тем не менее, несмотря на некоторые опасения, связанные с побочными эффектами, на момент, предшествующий регистрации препарата, обнадеживающие результаты в лечении артериальной гипертензии (АГ) были подкреплены столь же яркими результатами исследований в области сердечной недостаточности. Компания-

производитель начала серию крупных регистрационных исследований по применению препарата для лечения АГ – исследование OCTAVA (Omapatrilat Cardiovascular Treatment Assessment Versus Enalapril) и при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) – исследование OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events). В исследовании участвовали 25 000 пациентов с ранее леченной или не леченной АГ, которые были рандомизированы для лечения эналаприлом (начиная с 5 мг и до 40 мг ежедневно) или омапатрилатом (10–80 мг). Пациенты с анамнезом ангионевротического отека, анафилаксии или множественной лекарственной аллергией не могли быть включены в исследование. В течение первых 8 нед можно было использовать только исследуемые препараты, но через 8 и 16 нед можно было добавлять дополнительные гипотензивные препараты, если это требовалось для достижения целевых уровней артериального давления (140/90 мм рт. ст.). На протяжении 24-недельного исследования показания артериального давления были ниже в группе омапатрилата (примерно на 3/2 мм рт.ст.). Основной идеей исследования OCTAVA была проверка гипотезы о том, что начало терапии с меньшей дозы омапатрилата приведет к уменьшению числа случаев ангионевротического отека. Однако результаты не подтвердили эту гипотезу. Риск ангионевротического отека в группе омапатрилата был в 3,2 раза выше, чем в группе эналаприла. Независимый комитет, который рассматривал сообщения о случаях ангионевротического отека, пришел к выводу, что в группе омапатрилата было 274 случая, а в группе эналаприла – 86 случаев. Помимо большего количества нежелательных событий, между двумя группами было еще два важных различия. Во-первых, многие случаи ангионевротического отека при приеме омапатрилата возникали вскоре после первой дозы; в 1-й день воздействия исследуемых препаратов был зарегистрирован 91 случай, из которых 88 были в группе омапатрилата. Во-вторых, ангионевротический отек у пациентов из группы, получающей омапатрилат, был более выраженным. Относительный риск всех случаев ангионевротического отека был в 3,1 раза выше в группе омапатрилата, но риск возникновения ангионевротического отека, требующего госпитализации, был в 9,5 раза выше по сравнению с группой эналаприла. Также были выявлены факторы риска, предрасполагающие к развитию ангионевротического отека: черная раса (в 2,96 раза выше на омапатрилате) и курение (в 2,58 раза выше). Таким образом, вопрос, стоящий перед регистрационным комитетом, был классическим вопросом балансирования рисков и преимуществ. Авторы программы исследований в BMS признали повышенный риск и предложили ограничить регистрацию препарата только популяцией пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий, таких как предыдущая история сердечно-сосудистых заболеваний, поражение органов-мишеней или диабет и рефрактерная гипертензия. Главным аргументом BMS было то, что дополнительное снижение АД на 3/2 мм рт.ст. у этих пациентов снизило бы риск развития сердечно-сосудистых осложнений событий на

20–30 на 10 000 пациенто-лет, и это более чем перевесило бы 1,6 на 10 000 риск серьезных случаев ангионевротического отека. Однако, в конце концов, омапатрилат не был одобрен для лечения АГ, главным образом потому, что, несмотря на тот факт, что препарат доказал более высокую эффективность по сравнению с эталонным препаратом для лечения АГ, справедливость предположения о том, что добавление омапатрилата в стандарты лечения автоматически приведет к улучшению контроля артериального давления в популяции, не поддерживалось результатами реальной клинической практики, в отношении других новых антигипертензивных препаратов. Так как основной проблемы недостаточного контроля АД являлась (и по сей день является) недостаточная приверженность пациентов к лечению и недостижение целевых дозировок применяемых препаратов [19].

Омапатрилат также исследовался как препарат для лечения ХСН [исследование OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events)]. В исследование вошли 5770 пациентов с сердечной недостаточностью, рандомизированных на эналаприл или омапатрилат. Результаты исследования, которые были объявлены в Американском колледже кардиологии в 2002 г. [20], были разочаровывающими, поскольку омапатрилату не удалось продемонстрировать эффективность большую, чем у эналаприла, по воздействию на первичные конечные точки. За 2 года наблюдения комбинированная конечная точка (смерть или госпитализация по причине ХСН, требующая назначения внутривенного лечения) наступила у 973 пациентов в группе эналаприла и у 914 пациентов в группе омапатрилата; ОР 0,94; 95% ДИ 0,86–1,03; $p=0,187$ – этот результат соответствовал критерию равной эффективности (non inferiority), но не критерию большей эффективности (superiority) (рис. 3). Во вторичном исследовании по критерию равной эффективности, в котором учли все госпитализации [по критериям, использованным в исследовании SOLVD Treatment Trial (the protocol-specified reference standard for noninferiority)], было 1041 пациент, которые умерли или были госпитализированы в группе эналаприла и 941 в группе омапатрилата; ОР 0,89; 95% ДИ 0,82–0,98; $p=0,012$. Разница между данными первичного и вторичного анализа была обусловлена госпитализациями по причине сердечной недостаточности, в которых не проводили терапию внутривенными препаратами, а только увеличивали дозы препаратов *per os*. Данный пример иллюстрирует то, в какой большой степени достижение статистически достоверного результата в исследовании может зависеть от особенностей протокола исследования и включенных пациентов. Действительно, если бы в исследование OCTAVA было включено меньше представителей негроидной расы, а не почти 20%, как это имело место, и если бы в исследовании OVERTURE были бы выбраны другие критерии госпитализации по причине СН, результаты могли бы выглядеть совершенно по-другому. В данном случае эксперты, делавшие заключение о целесообразности регистрации омапатрилата, принимали решение на основании многих факторов, связанных как со свойствами самого препарата,

так и с оценкой потенциальной пользы и рисков для системы здравоохранения в целом.

В заключение статьи хотелось бы сформулировать два основных постулата, определяющих стратегию выбора и оценки клинических исследований с целью формирования стандартов клинической практики.

1. Результат должен обладать достаточной **клинической** значимостью для изменения наших представлений.

2. Факты, полученные из различных исследований, должны убеждать в том, что потенциальная польза от применения препарата будет превышать потенциальный вред от возможных побочных эффектов.

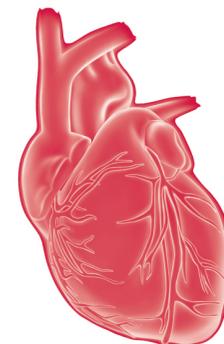
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Беграмбекова Юлия Леоновна – кандидат медицинских наук, факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

E-mail: begrambekova@ossn.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Thun M.J., Namboodiri M.M., Heath C.W. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer // N. Engl. J. Med. 1991. Vol. 325, N 23. P. 1593–1596.
2. Liao X., Lochhead P., Nishihara R., Morikawa T. et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367, N 17. P. 1596–1606.
3. Reimers M.S., Bastiaannet E., Langley R.E., van Eijk R. et al. Expression of HLA class I antigen, aspirin use, and survival after a diagnosis of colon cancer // JAMA Intern. Med. 2014. Vol. 174, N 5. P. 732–739.
4. Jacobs E.J., Thun M.J., Bain E.B., Rodriguez C. et al. A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence // J. Natl Cancer Inst. 2007. Vol. 99, N 8. P. 608–615.
5. Chan A.T. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer // JAMA. 2009. Vol. 302, N 6. P. 649–658.
6. Cardwell C.R., Kunzmann A.T., Cantwell M.M., Hughes C. et al. Low-dose aspirin use after diagnosis of colorectal cancer does not increase survival: a Case-Control Analysis of a Population-Based Cohort // Gastroenterology. 2014. Vol. 146, N 3. P. 700–708.e2.
7. Ye X.-F., Wang J., Shi W.-T., He J. Relationship between aspirin use after diagnosis of colorectal cancer and patient survival: a meta-analysis of observational studies // Br. J. Cancer. 2014. Vol. 111, N 11. P. 2172–2179.
8. Benamouzig R., Deyra J., Martin A., Girard B. et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial // Gastroenterology. 2003. Vol. 125, N 2. P. 328–336.
9. Cook N.R., Lee I.-M., Gaziano J.M., Gordon D. et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial // JAMA. 2005. Vol. 294, N 1. P. 47–55.
10. Logan R.F.A., Grainge M.J., Shepherd V.C., Armitage N.C. et al. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas // Gastroenterology. 2008. Vol. 134, N 1. P. 29–38.
11. Gann P.H., Manson J.E., Glynn R.J., Buring J.E. et al. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial // J. Natl Cancer Inst. 1993. Vol. 85, N 15. P. 1220–1224.
12. Baron J.A., Cole B.F., Sandler R.S., Haile R.W. et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348, N 10. P. 891–899.
13. Cole B.F., Logan R.F., Halabi S., Benamouzig R. et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: Meta-Analysis of the Randomized Trials // J. Natl Cancer Inst. 2009. Vol. 101, N 4. P. 256–266.
14. Chubak J., Kamineni A., Buist D.S., Anderson M.L. et al. Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Electronic resource]. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2015. (U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321661/>
15. Drew D.A., Chin S.M., Gilpin K.K., Parziale M. et al. ASPIRED: a study protocol for a randomized controlled trial [Electronic resource] // Trials. 2017. Vol. 18, N 1. URL: <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-016-1744-z>.
16. Ruilope L. Randomized double-blind comparison of omapatrilat with amlodipine in mild-to-moderate hypertension // Am. J. Hypertens. 2000. Vol. 13, N 6. P. S134–S135.
17. Campese V.M., Lassefer K.C., Ferrario C.M., Smith W.B. et al. Omapatrilat versus lisinopril: efficacy and neurohormonal profile in salt-sensitive hypertensive patients // Hypertension. 2001. Vol. 38, N 6. P. 1342–1348.
18. Zanchi A., Maillard M., Burnier M. Recent clinical trials with omapatrilat: new developments // Curr. Hypertens. Rep. 2003. Vol. 5, N 4. P. 346–352.
19. Pickering T.G. The rise and fall of omapatrilat // J. Clin. Hypertens. 2002. Vol. 4, N 5. P. 371–373.
20. Williams E.S., Miller J.M. Results from late-breaking clinical trial sessions at the American College of Cardiology 51st Annual Scientific Session // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 40, N 1. P. 1–18.



Возрастная динамика интегральных показателей кровообращения у пациентов без выраженной соматической патологии

Терегулов Ю.Э.¹⁻³,
Максимова Н.В.¹,
Сялямова Л.Ф.¹,
Максимова М.С.¹,
Прокопьева С.Н.¹

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

³ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань

Работа посвящена изучению интегральных показателей центральной гемодинамики у пациентов без выраженной соматической патологии с нормальным артериальным давлением и сохраненной сократительной функцией миокарда левого желудочка в возрастном аспекте.

Цель – изучить интегральные показатели кровообращения, включая интегральную жесткость артериальной системы, пациентов с нормальным артериальным давлением и сохраненной сократительной функцией миокарда левого желудочка в зависимости от возраста.

Материал и методы. В исследование включены 1283 пациента в возрасте от 18 до 91 года, $41,2 \pm 18,3$ года. Из них женщин 799 (62,3%), средний возраст $46,4 \pm 18,3$ года, и мужчин 484 (37,7%), средний возраст $43,2 \pm 18,2$ года. Всем пациентам проводилась эхокардиоскопия. Определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), ударный объем (УО), минутный объем крови (МОК), систолическое и диастолическое артериальное давление. По математической модели рассчитывали коэффициент объемной упругости (КОУ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), КОУ/ОПСС и среднее артериальное давление.

Результаты. Показано, что с увеличением возраста увеличиваются ОПСС, КОУ и пульсовое артериальное давление (ПАД). Показатели УО и МОК с возрастом достоверно не изменялись. У женщин ОПСС, КОУ, КОУ/ОПСС были выше, чем у мужчин.

Выводы. У пациентов с нормальным артериальным давлением и без выраженной соматической патологии с возрастом наблюдается увеличение интегральной жесткости артериальной системы. В молодом возрасте женщины имеют более высокие значения интегральной жесткости артериальной системы, чем мужчины. У мужчин наблюдается более ранний рост жесткости артериальной системы (с 40 лет), чем у женщин (с 60 лет). В пожилом и старческом возрасте отсутствуют статистические различия в показателях артериальной жесткости у мужчин и женщин.

Ключевые слова:

интегральная жесткость артериальной системы, центральная гемодинамика, возрастные изменения гемодинамики

Age dynamics of integral circulatory parameters in patients without severe somatic pathology

Teregulov Yu.E.¹⁻³, Maksimova N.V.¹,
Salyamova L.F.¹, Maksimova M.S.¹,
Prokopiyeva S.N.¹

¹ Kazan State Medical Academy – the Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

² Kazan State Medical University

³ Republican Clinical Hospital, Kazan

The work is devoted to the study of central hemodynamics integral indices in patients without severe somatic pathology with normal arterial pressure and preserved contractile function of left ventricle myocardium in the age aspect.

Aim: to study the integral parameters of blood circulation, including the integral rigidity of the arterial system in patients with normal arterial pressure and preserved contractile function of the left ventricle myocardium depending on the age.

Material and methods. The study included 1283 patients aged from 18 to 91, 41.2 ± 18.3 years. Among them, 799 women (62.3%), mean age 46.4 ± 18.3 years and men 484 (37.7%), mean age 43.2 ± 18.2 years. All patients underwent echocardiography. HR, SV, CO, systolic and diastolic blood pressure were determined. According to the mathematical model the modulus of volume elasticity (MVE), total peripheral vascular resistance (TPVR), MVE/TPVR and mean arterial pressure were calculated.

Results. It was shown that with an increase in age, TPVR, MVE and pulse blood pressure (PBP) increase. The parameters of SV and CO did not change significantly with increase of age. In women, TPVR, MVE, MVE/TPVR were higher than in men.

Conclusions. In patients with normal arterial pressure and without severe somatic pathology, an increase in the integral stiffness of the arterial system is observed with increase of age. At a young age, women have higher values of the integral stiffness of the arterial system than men. In men, an earlier increase of the arterial system stiffness (from age 40) is observed, than in women (from age 60). In the elderly and senile age there are no statistical differences in the rates of arterial stiffness in men and women.

Keywords:

arterial system integral stiffness, central hemodynamics, age-related changes in hemodynamics

Для оценки эффективности работы сердечно-сосудистой системы (ССС) в целом необходимо основываться на интегральных показателях кровообращения. К ним можно отнести показатели артериального давления (АД), сердечный выброс (УО – ударный объем, МОК – минутный объем крови), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), коэффициент объемной упругости (КОУ), который характеризует интегральную жесткость артериальной системы [1, 2]. Сердечный выброс, ОПСС и жесткость артериальной системы формируют уровень АД, поэтому у больных артериальной гипертензией (АГ) комплексный анализ этих показателей используется для определения типов кровообращения, что необходимо при разработке персонализированных подходов к антигипертензивной терапии [3]. В то же время сложен и неоднозначен вопрос о разработке нормативных значений интегральных показателей кровообращения. И прежде всего, это связано с возрастными изменениями ССС. Так, в многочисленных исследованиях здорового населения показано, что разброс гемодинамических параметров сердечного выброса (УО, МОК) и ОПСС условиях основного обмена различаются между собой в 2–4 раза [4–6]. Неоднородность гемодинамических параметров выявляется уже в детском возрасте, что дает возможность предположить его генетическое происхождение [7]. Кроме того, известно, что с возрастом возникают закономерные изменения ССС, которые связаны с развитием атеросклероза, что приводит к увеличению жесткости артериальной системы. Снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и снижение чувствительности ССС к адренергической стимуляции изменяют сердечный выброс и ОПСС [8, 9]. Эти возрастные процессы закономерно влияют на интегральные показатели кровообращения. Однако работ, посвященных изучению возрастной динамики интегральных показателей кровообращения взрослого населения, включая интегральную жесткость артериальной системы, практически нет.

В связи с этим **целью** нашей работы было изучить интегральные показатели кровообращения, включая интегральную жесткость артериальной системы, пациентов с нормальным артериальным давлением и сохраненной сократительной функцией миокарда левого желудочка в зависимости от возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 1283 пациентов в возрасте от 18 до 91 года, $41,2 \pm 18,3$ года. Из них женщин 799 (62,3%), средний возраст $46,4 \pm 18,3$ года, и мужчин 484 (37,7%), средний возраст $43,2 \pm 18,2$ года. Все пациенты прошли плановое обследование в ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан (Казань).

Критериями отбора пациентов являлись нормальные показатели АД без приема антигипертензивных средств. АД у пациентов при исследовании не превышало 130/90 мм рт.ст. и число сердечных сокращений (ЧСС) было менее 100 ударов в минуту. Исключались больные с заболеваниями эндокринной системы, с хронической почеч-

ной и печеночной недостаточностью, дыхательной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью II–III степени, болезнями крови, онкологическими заболеваниями, лица с перенесенным инсультом и инфарктом миокарда, страдающие ожирением, злоупотребляющие алкоголем, с нарушениями ритма сердца (фибрилляция и трепетание предсердий; блокада левой ножки пучка Гиса; атриовентрикулярная блокада II–III степени; имплантированный электрокардиостимулятор). Из исследования исключались пациенты с систолическим АД (САД) ниже 100 мм рт.ст.; по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) с фракцией изгнания (ФИ) по методу Тейхольца ниже 60%, имеющие зоны гипо- и акинезии миокарда левого желудочка, с врожденными и выраженными приобретенными клапанными пороками сердца, с наличием структурно-геометрическое ремоделирования левого желудочка.

Методы исследования:

- всем пациентам проводилась ЭхоКГ после 30-минутного нахождения пациента в горизонтальном положении;
- при проведении ЭхоКГ измеряли систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) аускультативным методом; определяли ЧСС;
- пульсовое артериальное давление (ПАД) рассчитывали по формуле $САД - ДАД$;
- ударный объем (УО) определяли методом Тейхольца;
- минутный объем кровообращения (МОК) рассчитывали по формуле $УО \times ЧСС$;
- площадь поверхности тела (S) вычисляли по формуле Дюбуа: $S = M^{0,423} \times P^{0,725} \times 0,007184$, где M – масса тела в кг, P – рост в см;
- индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$;
- ударный индекс (УИ) и сердечный индекс (СИ) рассчитывали по формулам $УО / \text{площадь тела}$ и $МОК / \text{площадь тела}$ соответственно;
- по модели сердечно-сосудистой системы рассчитывали следующие параметры: коэффициент объемной упругости (КОУ), среднее артериальное давление (СрАД), ОПСС, КОУ/ОПСС [10];
- удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС) рассчитывали по формуле $СрАД / СИ$;
- рассчитывали соотношение КОУ/ОПСС, при значениях >1 констатировали преобладание жесткости артериальной системы, при <1 – преобладание периферического сосудистого сопротивления [11].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 8.0 и Biostat. Средние значения представлены в виде $M \pm \sigma$. Вероятность межгрупповых различий определяли методом однофакторного дисперсионного анализа и по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от возраста пациенты разделены на подгруппы: 18–29 лет, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, 80–91 лет.

Проведен анализ антропометрических данных обследованных пациентов в зависимости от пола и возраста. Изучены возраст, рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ) и площадь поверхности тела (S) в изучаемых подгруппах (табл. 1, 2).

Показано, что женщины по возрасту были старше мужчин. Рост, масса тела и площадь тела у мужчин были выше, чем у женщин, но по ИМТ достоверных различий не выявлено. С возрастом достоверно снижаются рост, масса тела и S пациентов, при достаточно стабильных значениях ИМТ.

Изучены параметры центральной гемодинамики у обследованных лиц в зависимости от возраста. Данные представлены в табл. 3. Показано, что с увеличением возраста нарастают значения показателей нормального АД (рис. 1). На представленных графиках видно, что минимальные значения всех показателей АД наблюдаются в возрастном периоде от 18 до 29 лет, затем происходит их увеличение, и максимальные значения мы наблюдаем в 60–69 лет. После 70 лет наблюдается снижение ДАД и СрАД. Минимальное ПАД регистрируется в возрасте от

Таблица 1. Антропометрические параметры обследованных лиц в зависимости от пола ($M \pm \sigma$)

Группа пациентов	Возраст, годы	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²	S, м ²
Женщины, n=799	46,4±18,3	162,5±6,6	63,5±10,5	24,1±3,8	1,61±0,2
Мужчины, n=484	43,2±18,2	174,1±18,2	74,0±11,5	24,4±3,3	1,83±0,21
p	0,002	<0,001	<0,001	0,143	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: p – вероятность различий параметров в подгруппах, определенная методом Стьюдента.

Таблица 2. Антропометрические параметры обследованных лиц в зависимости от пола ($M \pm \sigma$)

Группа пациентов, годы	Возраст, годы	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²	S, м ²
18–29, n=367	23,6±3,4	169,9±9,2	65,5±13,9	22,6±4,13	1,74±0,2
30–39, n=186	34,0±3,0	168,6±8,3	66,4±12,6	23,3±3,5	1,74±0,19
40–49, n=160	45,9±3,0	166,2±7,8	68,9±10,7	24,8±3,0	1,75±0,16
50–59, n=288	54,6±2,8	165,9±8,3	70,2±10,7	25,3±2,9	1,76±0,16
60–69, n=134	63,3±2,6	164,4±8,6	69,3±10,7	25,6±2,9	1,75±0,17
70–79, n=110	75,2±2,3	162,8±7,7	65,9±9,6	24,8±2,8	1,3±0,18
80–91, n=38	83,6±3,0	159,8±7,5	63,6±9,0	25,1±3,2	1,25±0,14
p	<0,001	<0,001	<0,001	0,097	<0,001

18 до 30 лет и повышается с каждым возрастным периодом, достигая максимальных значений в возрасте от 80 до 91 года. Сердечный выброс (МОК и УО) не имели достоверных различий в зависимости от возраста. Показатели ОПСС и КОУ увеличивались с возрастом, но соотношение КОУ/ОПСС показало устойчивое увеличение с 60 лет, что говорит о нарастании преобладания жесткости артериальной системы над периферическим сосудистым сопротивлением в этом возрастном периоде.

Изучены гемодинамические параметры у обследованных лиц в зависимости от пола пациентов (табл. 4). Выявлено, что показатели АД (САД, ДАД, СрАД) были выше у мужчин. Сердечный выброс также был больше у мужчин, чем у женщин, однако значения ОПСС и КОУ были выше у женщин. Соотношение КОУ/ОПСС также было выше у женщин в сравнении с мужчинами, что говорит об относительно большем преобладании жесткости артериальной системы над периферическим сосудистым сопротивлением у женщин.

Изучена возрастная динамика интегральных показателей кровообращения в зависимости от пола (табл. 5). Не выявлено статистически значимых различий МОК в зависимости от возраста ни у мужчин, ни у женщин. На графиках показана динамика ОПСС, КОУ и КОУ/ОПСС в зависимости от возраста (рис. 2–4). Параметры ОПСС имели минимальные значения

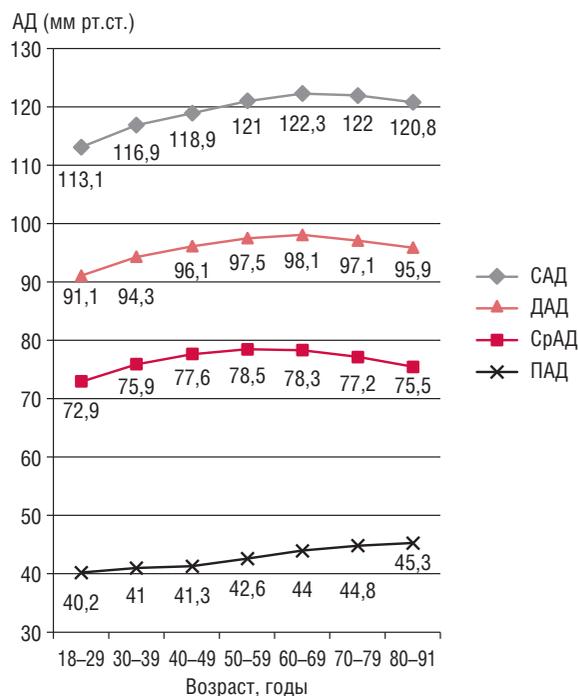


Рис. 1. Возрастная динамика показателей артериального давления (АД)

Таблица 3. Показатели гемодинамики обследованных пациентов в зависимости от возраста ($M \pm \sigma$)

Группа пациентов, годы	ЧСС в минуту	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	СрАД, мм рт.ст.	ПАД, мм рт.ст.	УО, мл	УИ, мл/м ²	МОК, л/мин	СИ, л/мин×м ²	ОПСС, ДИН×с/мл	УПСС, ДИН×с/мл×м ²	КОУ, ДИН/мл	КОУ/ОПСС
18–29, n=367	76,1±11,9	113,1±7,2	72,9±7,0	91,1±6,7	40,2±4,6	70,8±15,2	40,8±7,7	5,36±1,36	3,1±0,72	1447±390	31,2±8,3	1076±283	0,77±0,19
30–39, n=186	73,5±11,2	116,9±8,3	75,9±7,4	94,3±7,3	41,0±5,5	73,0±15,9	41,9±7,9	5,31±1,21	3,06±0,64	1480±338	32,1±6,9	1068±296	0,74±0,19
40–49, n=160	74,4±11,4	118,9±7,2	77,6±6,3	96,1±6,3	41,3±4,7	73,0±14,7	41,8±7,9	5,39±1,27	3,09±0,69	1493±315	32,5±6,8	1066±255	0,73±0,17
50–59, n=288	72,3±11,3	121,0±6,8	78,5±6,7	97,5±6,1	42,6±6,2	71,7±14,4	40,7±7,5	5,17±1,29	2,94±0,72	1592±413	35,0±8,6	1110±302	0,72±0,20
60–69, n=134	73,9±10,0	122,3±7,6	78,3±5,8	98,1±6,0	44,0±6,4	71,5±13,3	41,3±7,8	5,26±1,13	3,04±0,66	1562±307	33,9±8,0	1150±307	0,75±0,16
70–79, n=110	73,9±10,8	122,0±8,9	77,2±7,3	97,1±7,2	44,8±7,5	68,1±13,3	52,8±10,3	5,01±1,17	3,89±0,94	1630±392	26,3±6,2	1220±310	0,77±0,21
80–91, n=38	74,8±11,0	120,8±9,3	75,5±8,4	95,9±8,2	45,3±7,4	68,9±15,1	55,7±12,3	5,12±1,3	4,15±1,1	1589±423	24,7±7,3	1241±371	0,80±0,19
p	0,005	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,076	<0,001	0,112	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,008

Примечание. p – вероятность различий параметров в подгруппах, определенная методом однофакторного дисперсионного анализа.

Таблица 4. Показатели гемодинамики обследованных пациентов в зависимости от пола ($M \pm \sigma$)

Группа пациентов	ЧСС в минуту	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	СрАД, мм рт.ст.	ПАД, мм рт.ст.	УО, мл	УИ, мл/м ²	МОК, л/мин	СИ, л/мин×м ²	ОПСС, ДИН×с/мл	УПСС, ДИН×с/мл×м ²	КОУ, ДИН/мл	КОУ/ОПСС
Женщины, n=799	74,9±11,1	117,3±8,7	75,2±7,4	94,1±7,5	42,1±5,8	68,2±13,9	42,7±9,3	5,09±1,22	3,19±0,80	1557±390	31,3±8,0	1159±296	0,77±0,19
Мужчины, n=484	73,0±11,6	119,5±7,3	77,8±6,5	96,5±6,2	41,7±6,1	76,5±14,7	42,3±8,7	5,56±1,31	3,08±0,77	1464±362	33,3±8,5	1019±280	0,72±0,19
p	0,004	<0,001	<0,001	<0,001	0,241	<0,001	0,444	<0,001	0,016	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Всего, n=1283	74,2±11,3	118,1±8,3	76,2±7,2	95,0±7,2	42,0±5,9	71,4±14,8	42,6±9,0	5,27±1,27	3,15±0,79	1522±382	32,0±8,2	1106±298	0,75±0,19

Примечание. p – вероятность различий параметров в подгруппах, определенная методом Стьюдента.

в возрасте от 18 до 29 лет и у мужчин, и у женщин, с возрастом наблюдается их повышение как у мужчин, так и у женщин. В целом у мужчин значения ОПСС ниже, чем у женщин во все возрастные периоды, хотя не всегда это наблюдение статистически подтверждается. КОУ достоверно меняется с возрастом как у мужчин, так и у женщин. В целом значения КОУ выше у женщин, чем у мужчин, но в то же время рост этого

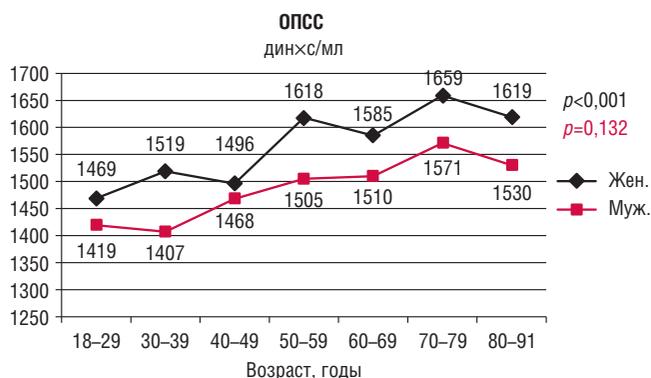


Рис. 2. Возрастная динамика параметров ОПСС. Здесь и на рис. 3, 4: p – вероятность различий параметров в подгруппах, определенная методом однофакторного дисперсионного анализа

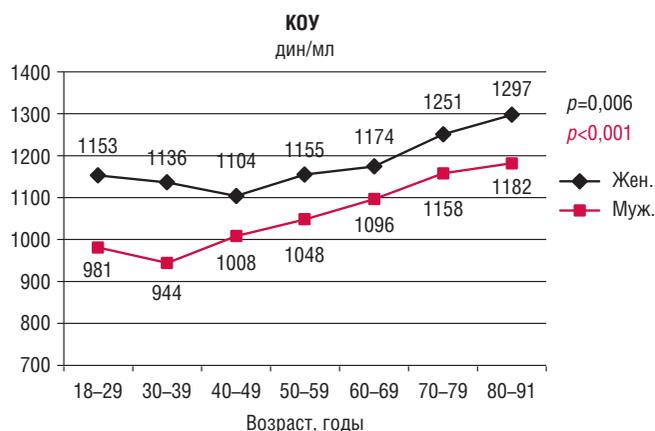


Рис. 3. Возрастная динамика параметров КОУ

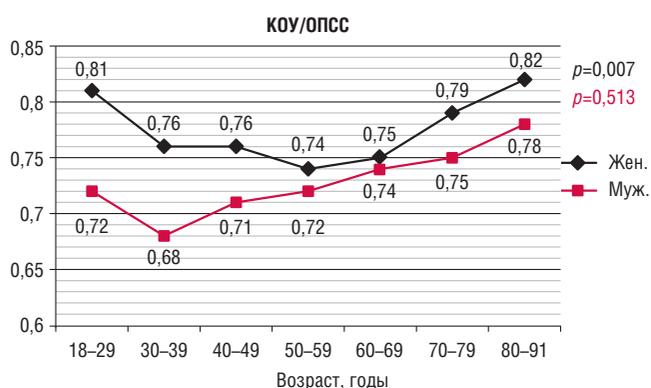


Рис. 4. Возрастная динамика параметров КОУ/ОПСС

показателя у мужчин возникал раньше, чем у женщин – в период 40–49 лет, тогда как у женщин его устойчивое увеличение зафиксировано с 60 лет. Такая же динамика наблюдается и по соотношению КОУ/ОПСС – у мужчин его рост возникал с периода 40–49 лет, у женщин – 60–69 лет. Необходимо также отметить, что статистически значимые различия между мужчинами и женщинами по данным КОУ и КОУ/ОПСС возникали в возрастные периоды от 18 до 59 лет, затем с возрастом различия были статистически не значимы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данная работа предпринята в рамках НИР кафедры функциональной диагностики Казанской государственной медицинской академии, целью которой являлась разработка персонализированных подходов к антигипертензивной терапии больных с АГ на основе комплексной оценки гемодинамики с учетом интегральной жесткости артериальной системы. Для этого нами был разработан метод комплексной оценки центральной гемодинамики на основе интегральных показателей кровообращения, определяющих АД, – МОК, ОПСС и КОУ. Для определения звена гемодинамики, ответственного за формирование АГ, необходимо знать гемодинамическое разнообразие относительно здорового населения в возрастном аспекте. С этой целью и проведено данное исследование.

При отборе пациентов мы исключали состояния, которые могли повлиять на сердечный выброс (инфаркт миокарда, пороки сердца, аритмии и т.д.), периферическое сосудистое сопротивление (гипотиреоз, сахарный диабет и т.д.), жесткость артериальной системы (ревматические заболевания и т.д.). В исследование включены пациенты с нормальным артериальным давлением, гипотонические состояния исключались из-за нестабильности у этих больных сосудистого тонуса. Были исключены пациенты с тахикардиями (ЧСС ≥ 100 ударов в минуту), так как при этом изменяются сердечный выброс и сосудистый тонус, а также тахикардии могут быть симптомом недиагностированных состояний (тиреотоксикоз, сердечная недостаточность и т.д.). Исключались больные с ожирением, так как известно, что увеличение ИМТ меняет структуру гемодинамики пациентов. Необходимо отметить, что в нашем исследовании во всех возрастных периодах параметры ИМТ пациентов статистически не различались. Это один из показателей однородности пациентов, которые обследовались в разные возрастные периоды, так как известно, что такие гемодинамические параметры, как МОК и ОПСС, зависят от ИМТ [12].

В связи с проведением тщательного отбора пациентов для исследования можно полагать, что мы действительно увидели динамику изменений интегральных показателей кровообращения, связанную в основном с естественными возрастными изменениями ССС.

Нами показано, что у женщин с нормальным АД показатели жесткости артериальной системы (КОУ) выше, чем у мужчин, начиная с молодого возраста. Возможно, это явление поможет нам в дальнейшем дать ответ на вопрос – почему встречаемость изолированной систоличе-

Таблица 5. Показатели гемодинамики обследованных пациентов в зависимости от пола в различные возрастные периоды (M±σ)

Группа пациентов, годы	Количество		МОК, л/мин		p	ОПСС, дин×сек/мл		p	ДОУ, дин/мл		p	КОУ/ОПСС		p
	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.		Жен.	Муж.		Жен.	Муж.		Жен.	Муж.	
18-29, n=367	204	163	5,15±1,29	5,63±1,39	<0,001	1469±395	1419±382	0,222	1153±287	981±248	<0,001	0,81±0,19	0,72±0,17	<0,001
30-39, n=186	120	66	5,11±1,19	5,67±1,17	0,002	1519±347	1407±311	0,03	1136±301	944±146	<0,001	0,76±0,19	0,68±0,18	0,006
40-49, n=160	107	56	5,32±1,22	5,61±1,36	0,168	1496±318	1468±316	0,593	1104±257	1008±244	0,023	0,76±0,18	0,71±0,19	0,1
50-59, n=288	185	112	5,09±1,41	5,5±1,3	0,013	1618±443	1505±366	0,024	1155±305	1048±291	0,003	0,74±0,2	0,72±0,23	0,431
60-69, n=134	93	41	5,16±1,07	5,48±1,24	0,131	1585±338	1510±384	0,259	1174±283	1096±352	0,176	0,75±0,15	0,74±0,2	0,750
70-79, n=110	73	37	4,88±1,13	5,26±1,22	0,108	1659±404	1571±366	0,268	1251±289	1158±345	0,139	0,79±0,23	0,75±0,17	0,352
80-91, n=38	29	9	4,99±1,22	5,53±1,51	0,280	1619±446	1490±343	0,432	1297±394	1058±204	0,091	0,82±0,2	0,73±0,15	0,223
p*			0,424	0,767		<0,001	0,140		0,006	<0,001		0,007	0,907	

Примечание. p – вероятность различий показателей между женщинами и мужчинами, определенная методом Стьюдента; p* – вероятность межгрупповых различий параметров, определенная методом однофакторного дисперсионного анализа.

ской артериальной гипертензии, которая, как известно, связана с высокой жесткостью артериальной системы, у женщин выше, чем у мужчин?

В нашей работе и у мужчин, и у женщин жесткость артериальной системы увеличивается с возрастом. Это подтверждается как увеличением КОУ, так и ПАД. Однако у мужчин мы видим более ранний рост КОУ, чем у женщин – после 40 лет. У женщин увеличение жесткости возникает после 60 лет, что соответствует постменопаузальному периоду, когда, как известно, и происходит развитие различных заболеваний ССС. В пожилом и старческом возрасте статистические различия в показателях жесткости у мужчин и женщин исчезают.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с нормальным АД и без выраженной соматической патологии с возрастом наблюдается увеличение интегральной жесткости артериальной системы.
2. В молодом возрасте женщины имеют более высокие значения интегральной жесткости артериальной системы, чем мужчины.
3. У мужчин наблюдается более ранний рост жесткости артериальной системы (с 40 лет), чем у женщин (с 60 лет).
4. В пожилом и старческом возрасте отсутствуют статистические различия в показателях артериальной жесткости у мужчин и женщин.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Терегулов Юрий Эмильевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой функциональной диагностики Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий отделением функциональной диагностики ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан (Казань)

E-mail: tereg2@mail.ru

Максумова Неля Васильевна – ассистент кафедры функциональной диагностики Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

E-mail: nv_maks@mail.ru

Саямова Лилия Фидаилевна – ассистент кафедры функциональной диагностики Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

E-mail: lilia.salyamova@mail.ru

Максимова Мария Сергеевна – ассистент кафедры функциональной диагностики Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

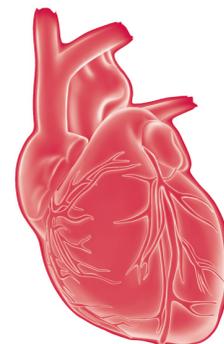
E-mail: vstart@mail.ru

Прокопьева Светлана Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры функциональной диагностики Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

E-mail: snprkgma@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Терегулов Ю.Э., Терегулова Е.Т., Максумова Н.В., Максимова М.С. Системные показатели кровообращения и типы гемодинамики у здоровых лиц молодого возраста // *Практ. мед.* 2015. Т. 2, № 4 (89). С. 139–144.
2. Ткаченко Б.И. Системная гемодинамика // *Рос. физиол. журн. им И.М. Сеченова.* 1999. Т. 85, № 9–10. С. 1255–1266.
3. Терегулов Ю.Э., Маянская С.Д., Терегулова Е.Т. Определение дифференцированных типов гемодинамики на основе оценки интегральных показателей кровообращения у здоровых людей и пациентов с артериальными гипертензиями // *Казан. мед. журн.* 2015. Т. 96, № 6. С. 911–917.
4. Шхвацабая И.К., Константинов Е.Н., Гундаров И.А. О новом подходе к пониманию гемодинамической нормы // *Кардиология.* 1981. № 3. С. 10–14.
5. Баяевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М. : Медицина, 1979. 44 с.
6. Павельски С., Завадски З. Физиологические константы в клинике внутренних болезней. М. : Медицина, 1964. С. 120–121.
7. Кожарская Л.Г., Голдовская Д.Ш. Функциональная диагностика в детском возрасте. София. 1979. 209 с.
8. Brenner B.M. Hypertension: a Comparison to Brenner and Rector's the Kidney Leading 5th ed. W.B. Saunders, 1996–2000. P. 551–558.
9. Weisfeldt M. Aging changes in the cardiovascular system and responses to sties // *Am. J. Hypertens.* 1998. Vol. 11. P. 41S–45S.
10. Терегулов А.Э. Способ определения объемной упругости артериальной системы. Патент № Ru 2373843 C1.
11. Терегулов Ю.Э. Терегулов Е.Т., Д.К. Хусаинова и др. Интегральная жесткость артериальной системы у больных с артериальными гипертензиями различного генеза // *Казан. мед. журн.* 2014. Т.95, № 6. С. 781–785.
12. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. М. : Медицина, 1974. 307с.



Лодыжечно-плечевой индекс: расширение диагностических возможностей

Гаврилова Н.Е.,
Жаткина М.В.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

В настоящем обзоре рассматривается возможность использования лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) для ранней диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий. Согласно представленным данным, ЛПИ – это надежный и воспроизводимый показатель, позволяющий на доклинической стадии выявить наличие атеросклероза как артерий нижних конечностей, так и предположить наличие атеросклеротических изменений в коронарном артериальном бассейне, уточнить сердечно-сосудистый риск осложнений у конкретного пациента.

Ключевые слова:

лодыжечно-плечевой индекс, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска

Ankle-brachial index: extension of diagnostic area

Gavrilova N.E., Zhatkina M.V.

State Research Center for Preventive Medicine, Moscow

In this review showed an association of pathological ankle-brachial index (ABI) with cardiovascular risk. The ABI is the ratio of the highest systolic blood pressure in the lower extremity vessels at the ankle divided by the highest systolic blood pressure of the two brachial arteries. An abnormal ABI measurement is a sign of peripheral arterial disease and also of increased risk of atherosclerotic disease elsewhere, including cardiac events, stroke and death.

Keywords:

ankle-brachial index, atherosclerosis, cardiovascular disease, risk factors

В последнее десятилетие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом, сохраняют лидирующие позиции среди всех причин смертности в экономически развитых странах, в том числе и в России. Атеросклеротический процесс лежит в основе ССЗ и в большинстве случаев выступает непосредственной причиной серьезных сердечно-сосудистых событий: нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в России атеросклеротическим поражением сосудов страдают 30% взрослого населения в возрасте до 45 лет, а после 60 лет атеросклероз наблюдается у 80% населения. Из общего числа людей, умирающих за год, 34% женщин и 39% мужчин погибают из-за ССЗ, которые возникают в результате атеросклероза.

Атеросклероз – это медленно прогрессирующее хроническое заболевание с продолжительным асимптомным периодом. В развитых странах мира в последнее время все больше внимания обращают не только на проблему клинически манифестного атеросклероза, но и на более раннюю

стадию атеросклеротического процесса – субклиническую. Накапливаются доказательные данные, которые свидетельствуют о том, что выявление асимптомного атеросклеротического поражения сосудов может быть мощным инструментом прогнозирования сердечно-сосудистого риска, а его лечение – гораздо более успешным способом борьбы с сердечно-сосудистыми осложнениями, чем лечение на поздних стадиях атеросклероза [2].

На сегодняшний день наличие субклинического атеросклероза при оценке сердечно-сосудистого риска не учитывается. Однако имеются данные, которые указывают на то, что наличие субклинического атеросклероза ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском [3]. В метаанализе, выполненном M.W. Lorenz и соавт. [4], было доказано, что увеличение толщины интима-медиа сонных артерий является предиктором сосудистых событий. В метаанализе, проведенном годом ранее [5], A. Simon и соавт., используя, кроме толщины интима-медиа сонных артерий, параметры наличия субклинического атеросклероза, продемонстрировали, что отсутствие атеросклероза сопряжено с ежегодным риском

Таблица 1. Сравнительные данные по возможностям основных методов диагностики субклинического атеросклероза (по Р.Р. Toth, 2008 [6])

Характеристики	Коронарная ангиография	Внутрисосудистая ультрасонография	В-режим ультрасонографии	Магнитно-резонансная томография	Электронно-лучевая компьютерная томография
Инвазивность метода	+	+	–	–	–
Оцениваемые параметры	Выявление и оценка стеноза сосуда	Оценка размеров и структуры атеросклеротических бляшек	Оценка толщины интима-медиа	Оценка размеров и структуры атеросклеротических бляшек	Оценка кальцификации артерий
Возможность оценки количества, размеров, локализации бляшек	–	+	–	+	+
Возможность оценки уязвимости бляшек	–	+	–	+	–
Возможность оценки структуры бляшек	–	+	–	+	–

коронарных событий в размере менее 1%, в то время как наличие субклинического атеросклероза увеличивало этот риск до 1–3% и более.

Ранняя диагностика атеросклеротического процесса в клинической практике стала возможна после появления таких инструментальных методов, как дуплексное сканирование артерий, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ангиография, внутрисосудистая ультрасонография. Однако диагностические методики для визуализации коронарного атеросклероза имеют свои ограничения; они инвазивны, отличаются дороговизной, низкой доступностью для рутинной медицинской практики и сложностью выполнения.

Сравнительную таблицу характеристик основных инвазивных и неинвазивных методов диагностики субклинического атеросклероза приводит в своей обзорной статье Р.Р. Toth (2008) [6].

Мультифокальный характер атеросклероза, в частности данные, свидетельствующие о возможной связи атеросклероза артерий нижних конечностей с коронарным поражением, позволяют рассмотреть возможность использования лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) для ранней диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий; кроме того, в настоящем обзоре представлены данные о возможности применения этого индекса для оценки риска развития ССЗ.

ЛПИ – это показатель, который отражает отношение величины систолического АД (САД) в артериях лодыжки к величине САД в плечевых артериях [7]. У здоровых людей САД на лодыжках всегда несколько выше, чем на руках, а величина ЛПИ колеблется в границах от 0,9 до 1,3 (рис. 1). Значения ЛПИ меньше 0,9 и больше 1,3 свидетельствуют о высоком риске наличия периферического атеросклероза. Патологический уровень ЛПИ может отражать не только явные изменения периферических артерий, но так же их начальные изменения, которые могут оказать влияние на развитие ССЗ [8].

Измерение регионального АД в артериях нижних конечностей впервые нашло применение для оценки состояния кровообращения при облитерирующих заболеваниях артерий и введено в хирургическую практику с XIX в. Однако собственно ЛПИ был предложен и обоснован Т. Winsor в публикации 1950 г. [9]. В 1968 г. первый опыт точного определения ЛПИ с помощью ультразвукового доплеровского прибора был приведен в публикации S. Carter [10].

К настоящему времени накоплено значительное количество данных, указывающих на то, что низкий ЛПИ свидетельствует о манифестации ССЗ, в том числе и на субклинической стадии [11]. Согласно Европейским рекомендациям по профилактике ССЗ 2016 г., измерение ЛПИ рекомендовано как метод для оценки сердечно-сосудистого риска (уровень доказательности II ВВ) [12].

С 80-х годов прошлого века формируется доказательная база в отношении показаний для проведения измерений ЛПИ. Одним из первых в этой области, было исследование ARIC (Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities), опубликованное в 1997 г. В группу обследования и наблюдения были включены почти 16 тыс. пациентов в возрасте от 45 до 64 лет, проживающих в четырех штатах США. Результаты исследования показали, что низкий ЛПИ связан с возрастанием частоты развития ИБС. Так, относительный риск наличия ИБС увеличивался в 2,2 раза для афроамериканцев и в 3,3 раза для белой расы [13].

В 2008 г. были опубликованы результаты отечественного исследования, в котором участвовали более 800 здоровых мужчин в возрасте 30–60 лет. Значения ЛПИ ниже 1,0 были выявлены у 6,5% обследованных, при этом у 2,7% низкий ЛПИ определялся на обеих конечностях. Было выявлено, что у исследуемых с ЛПИ ниже 1,0 достоверно чаще обнаруживались атеросклеротические стенозирующие поражения артерий нижних конечностей – у 43% против 9,8%. Кроме того, у лиц со сниженным ЛПИ при

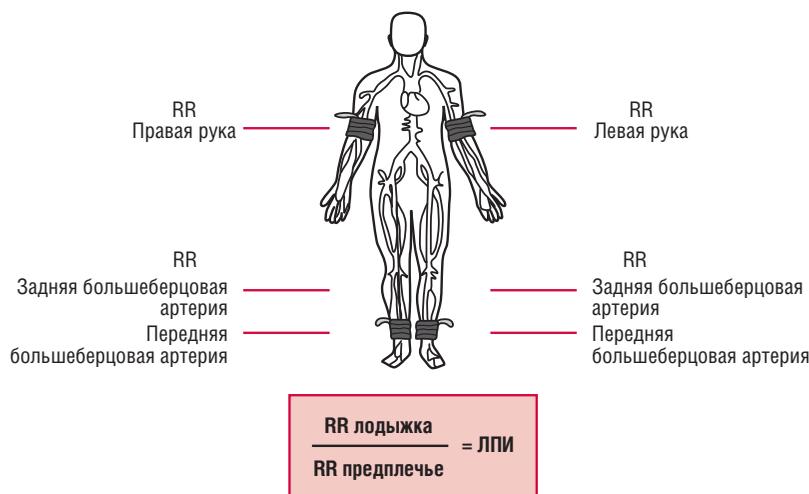


Рис. 1. Методика определения лодыжечно-плечевого индекса

проведении нагрузочного теста чаще выявлялась ишемия миокарда (20,0% против 3,9%). Таким образом, снижение ЛПИ ниже нормы указывало не только на поражения артерий нижних конечностей, но и на наличие атеросклеротического процесса в коронарных артериях [14].

В 2008 г. метаанализ F. Fowkes и соавт., включивший почти 500 тыс. человек, обобщил данные 16 когортных исследований, изучавших связь сниженного ЛПИ у бессимптомных пациентов с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Путем многофакторного регрессионного анализа было доказано, что сниженный ЛПИ может выступать в качестве дополнительного фактора риска развития ССЗ [15].

Вместе с тем вопрос о том, может ли низкий ЛПИ изолированно свидетельствовать о наличии атеросклероза коронарных артерий или выступать в качестве дополнительного фактора риска к уже имеющимся у пациента традиционным факторам риска ССЗ, в научной литературе освещен мало. Например, в исследовании Rada и соавт. [16] с помощью измерения ЛПИ оценивали распространенность заболеваний периферических артерий среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Анализировали следующие факторы риска ССЗ: малоподвижный образ жизни (91,5%), артериальную гипертензию (68,1%), дислипидемию (36,3%), сахарный диабет (48,3%) и курение (33,8%). Распространенность заболеваний периферических артерий составила 32,4%, из которых более 3/4 протекают бессимптомно. Измерение ЛПИ у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском позволило увеличить количество выявления пациентов с ССЗ с 6,2% до 29%. В исследовании было доказано, что наличие периферического атеросклероза в большинстве случаев сопряжено с высоким риском развития ССЗ, а ЛПИ является простым, недорогим и эффективным методом оценки коронарного атеросклероза.

Итак, нами были приведены данные, показывающие, что низкие значения ЛПИ могут указывать на наличие атеросклеротического поражения коронарных артерий. Однако то, о чем может свидетельствовать отклонение ЛПИ в сторону более высоких значений, изучено мало.

Так, исследование IMPACT-ABI было посвящено оценке пациентов с высокими значениями ЛПИ [17]. В исследовании приняли участие более 3000 пациентов, госпитализированных по поводу ССЗ, которые были разделены на две группы: с высоким ЛПИ (>1,4), что составило 2,6% исследуемых, и нормальным ЛПИ (1,0–1,4) – 97,4%. Первичная конечная точка оценивалась как суммарная частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), таких как внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда и инсульт. Результаты данного исследования показали, что риск развития неблагоприятных событий МАСЕ у пациентов с высоким значением ЛПИ был значительно выше, чем у пациентов с нормальным ЛПИ (32,5% против 14,5%, $p=0,005$). Многофакторный регрессионный анализ показал, что высокий ЛПИ является независимым фактором развития МАСЕ ($p=0,044$).

В настоящем обзоре показано прогностическое значение патологического ЛПИ вне зависимости от его значения. Отклонение ЛПИ от нормальных значений может свидетельствовать о поражении сердечно-сосудистой системы. Согласно накопленным данным, низкий ЛПИ свидетельствует о наличии коронарного атеросклероза. Это нашло подтверждение как у пациентов с наличием традиционных факторов риска ССЗ, так и при их отсутствии. Имеются данные и в отношении высокого ЛПИ, который также увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, расширение диагностических возможностей ЛПИ позволяет на субклинической стадии выявить наличие атеросклероза как артерий нижних конечностей, так и предположить наличие атеросклеротических изменений в коронарном артериальном бассейне, уточнить сердечно-сосудистый риск осложнений у конкретного пациента. В настоящее время ЛПИ представляет собой доступный инструмент, который может быть рекомендован для широкого применения с целью выявления пациентов с наличием атеросклеротического поражения коронарных артерий, что позволит при необходимости направить пациентов на дополнительную диагностику, своевременно начать профилактические мероприятия и назначить адекватное лечение.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

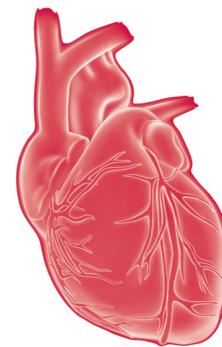
Гаврилова Наталья Евгеньевна – кандидат медицинских наук, главный врач ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

Жаткина Мария Васильевна – ординатор ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

E-mail: jatkina-marija@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Rosamond W., Flegal K., Furie K. Heart disease and stroke statistics – 2008 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. 2008. Vol. 117. P. 25–146.
- Шевченко О.П., Мишнев О.Д. Ишемическая болезнь сердца : монография. М. : МИА, 2005. 420 с.
- Kotliar C., Forcada P., Ferdinand K. Noninvasive diagnosis of subclinical atherosclerosis in cardiometabolic syndrome: a call to action // *J. Cardiometab. Syndr.* 2012. Vol. 3, N 1. P. 60–62.
- Lorenz M., Markus H., Bots M., Rosvall M., Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis // *Circulation*. 2007. Vol. 115, N 4. P. 459–467.
- Roman M.J., Naqvi T.Z., Gardin J.M. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011. Vol. 19. P. 943–954.
- Toth P.P. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it // *Int. J. Clin. Pract* 2008. Vol. 62, N 8. P. 1246–1254.
- Цвибель В., Пеллерито Дж. Ультразвуковое исследование сосудов : пер. с англ. М. : Видар, 2010. 664 с.
- Сумин А.Н., Колмыкова Ю.А., Кухарева И.Н. Годовой прогноз у больных с острым нарушением мозгового кровообращения: роль патологического лодыжечно-плечевого индекса // *Рационал. фармакотер. в кардиологии*. 2016. Т. 12, № 6. С. 638–644.
- Winsor T. Influence of arterial disease on the systolic blood pressure gradient of the extremity // *Am. J. Med. Sci.* 1950. Vol. 220. P. 177–121.
- Carter S.A. Indirect systolic pressures and pulses waves in arterial occlusive disease of the lower extremities // *Circulation*. 1968. Vol. 37. P. 624–637.
- Roman M.J., Naqvi T.Z., Gardin J.M. et al. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011. Vol. 19. P. 943–854.
- Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.-L., Baumgartner I. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, N 29. P. 2315–2381.
- Zheng Z.J., Sharrett A.R. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Atherosclerosis*. 1997. Vol. 131, N 1. P. 115–112.
- Кириченко А.А., Иванов С.С. Значение сринингового измерения лодыжечно-плечевого индекса у здоровых людей. *Функциональная диагностика*. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. 220 с.
- Ankle brachial index collaboration, ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality. A meta-analysis // *JAMA*. 2008. Vol. 300, N 2. P. 197–208.
- Rada C., Oummou S., Merzouk F., Amarir B. et al. Ankle-brachial index screening for peripheral artery disease in high cardiovascular risk patients. Prospective observational study of 370 asymptomatic patients at high cardiovascular risk // *J. Mal. Vasc.* 2016. Vol. 41, N 6. P. 353–357.
- Nishimura H., Miura T., Minamisawa M., Ueki Y. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with high ankle-brachial index from the IMPACT-ABI Study // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 11. Article ID 0167150.



Влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости во взаимосвязи с показателями эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий (результаты исследования АЛИСА)

Золотовская И.А.,
Дупляков Д.В.,
Давыдкин И.Л.,
Романчук Н.П.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Цель – изучить влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости во взаимосвязи с показателями эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий (акроним АЛИСА).

Материал и методы. Включено 130 пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой фибрилляции предсердий (55 мужчин, средний возраст – $71,2 \pm 5,9$ года), перенесших кардиоэмболический инсульт, выписанных из первичных сосудистых центров с рекомендациями о приеме антикоагулянтной терапии, ранее не принимавших антикоагулянты. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. 1-я группа ($n=65$) – больные на момент включения, принимавшие новые пероральные антикоагулянты (НПОАК) после инсульта, 2-я группа ($n=65$) – пациенты, оформившие письменный отказ от приема НПОАК по любой причине. На первом визите (V_1) и через 6 мес (V_2) определяли маркеры эндотелиальной дисфункции (ЭД) и параметры артериальной жесткости оценивали с помощью объемной сфигмоплетизмографии на аппарате «VaSera-1000».

Результаты. На начало исследования пациенты обеих групп были сравнимы по всем параметрам объемной сфигмоплетизмографии. В группе больных, принимавших НПОАК, отмечено улучшение параметров R-PWV, L-PWV, AI-R, CAVI, а также выявлена значимая корреляционная связь между CAVI и следующими показателями ЭД: ФВ, % ($r=0,61$; $p=0,003$); пламиноген, % ($r=-0,59$; $p=0,0038$); PAI1, нг/мл ($r=0,52$; $p=0,002$); AT III, % ($r=-0,49$; $p=0,018$).

Заключение. По данным исследования АЛИСА отмечено достоверное улучшение артериальной жесткости и снижение выраженности ЭД при ФП на фоне приема НПОАК в течение 24 нед, что позволяет предположить наличие у препаратов этой группы дополнительных положительных эффектов.

Ключевые слова:

антикоагулянтная терапия, артериальная жесткость, эндотелиальная дисфункция, фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт

Effect of anticoagulant therapy on arterial stiffness parameters in relation to endothelial dysfunction characteristic values in patients with atrial fibrillation (results of the ALICE study)

Zolotovskaya I.A., Duplyakov D.V.,
Davydkin I.L., Romanchuk N.P.

Samara State Medical University

The **aim** of the study was to investigate effect of anticoagulant therapy on arterial stiffness parameters in relation to endothelial dysfunction characteristic values in patients with atrial fibrillation (acronym ALICE).

Material and methods. 130 patients with paroxysmal or persistent form of atrial fibrillation were included in the trial (55 men, mean age 71.2 ± 5.9 years). All of them underwent cardioembolic stroke and were discharged from primary vascular centers with recommendations for anticoagulant therapy who had not taken anticoagulants previously. Patients were randomized into two groups. In the first group ($n=65$) at the time of inclusion patients were taking new oral anticoagulants (NPOAC) after stroke, in the second group ($n=65$) patients have made denial letter to receive NPOAC for any reason. On the first visit (V_1) and after 6 months (V_2) markers of endothelial dysfunction (ED) were determined and parameters of arterial stiffness were assessed using volumetric sphygmoplethysmography on «VaSera-1000» apparatus.

Results. At the beginning of the study, patients of both groups were comparable in all parameters of volumetric sphygmoplethysmography. Improvement of R-PWV, L-PWV, AI-R, and CAVI parameters was noted in group of patients who were taking NPOAC, and significant correlation was found between CAVI and following ED characteristic values: FW, % ($r=0.61$, $p=0.003$); plasminogen, % ($r=-0.59$, $p=0.0038$); PAI1, ng/ml ($r=0.52$, $p=0.002$); PA III, % ($r=-0.49$, $p=0.018$).

Conclusion. According to the ALISA study, there was a significant improvement in arterial stiffness and a decrease of ED severity in case of AF and NPOAC intake for 24 weeks, which suggests that there are additional positive effects in this product group.

Keywords:

anticoagulant therapy, arterial stiffness, endothelial dysfunction, atrial fibrillation, cardioembolic stroke

На сегодняшний день фибрилляция предсердий (ФП) – не только наиболее частая аритмия, но и заболевание, связанное как с высокими рисками развития кардиоэмболического инсульта (КЭИ), так и смертности [1, 2]. Современный портрет пациента с ФП включает, среди прочих, пожилой/старческий возраст и коморбидность, значимым образом провоцирующую тромбоэмболические осложнения. Известно, что с возрастом происходят структурные патоморфологические изменения не только в миокарде, но и в сосудистой стенке, со снижением и/или потерей ее эластичности. В литературе имеются данные и публикации о влиянии артериальной жесткости на прогноз риска при ФП [3]. Развивающиеся структурные и функциональные изменения в артериях, приводящие к эндотелиальной дисфункции (ЭД), могут иметь важное значение в патогенезе ФП [4–6].

В соответствии с профилактической стратегией предотвращения тромбообразования пациентам с ФП рекомендовано назначение антикоагулянтной терапии с приоритетом в отношении новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК) [7]. Однако представленных данных по влиянию НПОАК на параметры артериальной жесткости и ЭД крайне недостаточно. Настоящее исследование предпринято с целью изучения влияния Антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости во взаимосвязи с показателями эндотелиальной дисфункции у больных с ФП (акроним АЛИСА).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 130 пациентов с ФП (55 мужчин, средний возраст – $71,2 \pm 5,9$ года), перенесших кардиоэмболический инсульт (КЭИ) и выписанных из первичных сосудистых центров с рекомендациями о приеме антикоагулянтной терапии. Исследование являлось проспективным, сравнительным, наблюдательным, было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

Критерии включения: 1) наличие пароксизмальной или персистирующей формы ФП неклапанного генеза; 2) верифицированный диагноз КЭИ в каротидном бассейне давностью не более 30 дней; 3) результат оценки неврологического статуса на момент выписки из стационара не более 10 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS); 4) наличие рекомендаций по приему антикоагулянтов в выписках из медицинской карты стационарного больного после лечения в условиях сосудистого центра; 5) отсутствие приема любых антикоагулянтов до КЭИ; 6) добровольное информированное согласие на включение в исследование и обработку персональных данных. *Критерии невключения:* 1) заболевания щитовидной железы; 2) наличие онкологического заболевания в анамнезе; 3) постоянная форма ФП.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы. 1-я группа ($n=65$) – пациенты на момент включения, принимавшие НПОАК, 2-я группа ($n=65$) – пациенты, оформившие отказ от приема НПОАК. Стартовая терапия НПОАК у больных 1-й группы была представлена следующими препаратами: дабигатран 150 мг 2 раза в сутки ($n=18$, 27,7%), ривароксабан 20 мг/сут ($n=21$, 32,3%), аписабан 5 мг 2 раза в сутки ($n=26$, 40,0%). В обеих группах пациенты получали адекватную гипотензивную терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, антагонисты кальция, диуретики, а также ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

На этапе включения и через 24 нед оценивали следующие маркеры состояния эндотелия. Уровень фактора Виллебранда (ФВ) оценивали количественно на автоматическом коагулометре AutoClot (RAL, Испания), показатели ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (РАИ1) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Bio-Rad 680 (Laboratories Inc, США), содержание антитромбина III (АТ III) и плазминогена – с использованием хромогенного субстрата на автоматическом анализаторе гемостаза АС-4 (Helena, Великобритания). Забор венозной крови проводился по стандартной методике, в спокойном состоянии пациента, в одно и то же время в интервале между 7.30 и 9.30 при помощи силиконизированных вакутейнеров с консервантом.

Также на обоих визитах пациентам проводилась объемная сфигмоплетизмография на аппарате «VaSera-1000» (FukudaDenshi, Япония) в прецизионном режиме. Анализировали следующие параметры: артериальное систолическое и диастолическое давление (САД и ДАД соответственно) на правой (RB), левой (LB) верхней конечности и на правой (RA), левой (LA) нижней конечности; скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) между предплечьем и правой лодыжкой (R-PWV, м/с) и предплечьем и левой лодыжкой (L-PWV, м/с); индекс аугментации (AI) – отношение амплитуды волны, возникающей при сложении первичной и отраженной волн, к амплитуде первичной волны, возникающих при систоле левого желудочка; лодыжечно-плечевой индекс (R/L-ABI) справа/слева; сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI – Cardio-Ankle Vascular Index). Именно CAVI позволяет оценивать жесткость артериальной стенки, обусловленную ее морфологическими изменениями и, в меньшей степени, сосудистым тонусом, не зависит от уровня АД в момент исследования и отражает истинную жесткость сосудистой стенки. Все показатели рассчитывались автоматически. Методика измерения показателей соответствует рекомендациям, отраженным в инструкции к аппарату «VaSera-1000».

Результаты исследования были обработаны с использованием стандартных пакетов программ Statistica 6.0 для Windows. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки с оценкой различий по *t*-критерию Стьюдента. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного откло-

нения ($M \pm SD$). Использована описательная статистика с применением параметрического критерия – t -критерия Стьюдента. Осуществлялся однофакторный корреляционный (в том числе непараметрический) и регрессионный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (r). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчет основных показателей вели в соответствии с требованиями CONSORT (CONSORT Group, 1996).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно пациенты обеих групп достоверно не различались по основным клинико-демографическим параметрам, в том числе отражающим тяжесть перенесенного инсульта и сопутствующую соматическую патологию (табл. 1). Следует отметить, что у всех пациентов присутствовала артериальная гипертензия (АГ), также отмечена высокая частота встречаемости сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Каждая из этих патологий является независимым фактором риска развития ЭД и изменений жесткости сосудистой стенки, что становится наиболее значимым на фоне ФП. Столь значимая мультиморбидность, на наш взгляд, определяла не только текущую клиническую тяжесть состояния больных, но и являлась прогностически неблагоприятным условием, ограничивающим активную реабилитацию пациентов с ФП в раннем восстановительном периоде после инсульта. В связи с чем определение параметров артериальной жесткости и ЭД у пациентов с ФП представляет несомненный интерес с точки зрения изучения возможности медикаментозной коррекции.

На начало исследования больные обеих групп были сравнимы по всем параметрам объемной сфигмоплетизмографии без статистически значимых различий между показателями. При оценке взаимосвязи клинико-анамнестических показателей с данными объемной сфигмоплетизмографии отмечено, что у пациентов обеих групп на начало исследования наблюдалась прямая средней степени значимости взаимосвязь между AI-R и возрастом (1-я группа: $r=0,49$; $p=0,041$; 2-я группа: $r=0,45$; $p=0,038$), ИМТ (1-я группа: $r=0,39$; $p=0,035$; 2-я группа: $r=0,47$; $p=0,035$), уровнем ДАД (1-я группа: $r=0,33$; $p=0,040$; 2-я группа: $r=0,36$; $p=0,042$); уровнем САД (1-я группа: $r=0,35$; $p=0,032$; 2-я группа: $r=0,36$; $p=0,039$), прямая высокой степени значимости взаимосвязь между САВИ и возрастом (1-я группа: $r=0,61$; $p=0,025$; 2-я группа: $r=0,60$; $p=0,031$), ИМТ (1-я группа: $r=0,59$; $p=0,022$; 2-я группа: $r=0,60$; $p=0,028$). На V_1 по данным корреляционного анализа в обеих группах была выявлена прямая высокой степени значимости взаимосвязь между САВИ и R-PWV (1-я группа: $r=0,58$; $p=0,022$; 2-я группа: $r=0,57$; $p=0,018$), L-PWV (1-я группа: $r=0,59$; $p=0,029$; 2-я группа: $r=0,57$; $p=0,016$), AI-R (1-я группа: $r=0,60$; $p=0,023$; 2-я группа: $r=0,59$; $p=0,026$).

В ходе периода наблюдения пациенты, принимавшие НПОАК, показали статистически значимую положитель-

Таблица 1. Исходные клинико-демографические параметры пациентов

Показатель	1-я группа, $n=65$	2-я группа, $n=65$	p
Средний возраст, годы	71,5 (5,6)	70,9 (6,3)	>0,001
Мужской пол, абс./%	27/41,5	28/43,07	>0,001
ИМТ, кг/м ²	27,55 ± 1,3	28,11 ± 1,9	>0,001
САД, мм рт.ст.	149,0 ± 15,0	150,0 ± 8,0	0,234
ДАД, мм рт.ст.	83,0 ± 8,0	84,0 ± 10,0	0,548
ЧСС в минуту, среднесуточная	74,9 ± 11,6	75,3 ± 10,8	0,293
Общий ХС, ммоль/л	5,8 ± 0,6	5,9 ± 1,2	0,983
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,3 ± 0,4	3,4 ± 0,7	0,852
ТГ, ммоль/л	2,3 ± 0,5	2,2 ± 0,6	0,731
Глюкоза, ммоль/л	7,2 ± 1,7	7,0 ± 1,5	0,097
СКФ по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	58,4 ± 8,3	59,15 ± 9,4	0,135
Шкала NIHSS, баллы	6,9 (2,3)	6,5 (2,6)	0,088
Данные анамнеза			
Пароксизмальная ФП, абс./%	39/60,0	41/63,1	>0,05
Персистирующая ФП, абс./%	26/40,0	24/36,9	>0,05
АГ, абс./%	65/100	65/100	1,000
Сахарный диабет, абс./%	18/27,7	20/30,8	0,77
ХБП, абс./%	21/32,3	22/33,8	0,084

Примечание. * – статистически достоверные различия при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЧСС – частота сердечных сокращений.

ную динамику в течение 6 мес с уменьшением параметров R-PWV, L-PWV, AI-R, САВИ. В группе сравнения какой-либо динамики со стороны изучаемых показателей не отмечено (табл. 2). На V_2 была отмечена положительная статистически значимая динамика по снижению уровня САД и ДАД в каждой группе больных, без статистически значимых различий между группами. В отношении R-ABI и L-ABI, несмотря на снижение данного показателя через 6 мес наблюдения, изменения оказались статистически не значимыми.

Исходно и через 6 мес наблюдения во всех группах были оценены показатели, отражающие функцию эндотелия (табл. 3). У пациентов 1-й группы за время наблю-

Таблица 2. Показатели объемной сфигмоплетизмографии (V_1-V_2)

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	$V_1, n=65$	$V_2, n=63$	$V_1, n=65$	$V_2, n=61$
САД, мм рт.ст. RB (рука)	152,4±6,3	148,2±5,8	153,9±6,9	150,6±5,1
LB (рука)	$pV_1-pV_2=0,042$		$pV_1-pV_2=0,045$	
	149,5±7,2	145,9±6,1	149,1±6,7	144,3±5,8
	$pV_1-pV_2=0,039$		$pV_1-pV_2=0,033$	
ДАД, мм рт.ст. RA (рука)	94,8±8,3	89,2±7,3	95,2±6,7	90,5±6,1
LA (рука)	$pV_1-pV_2=0,029$		$pV_1-pV_2=0,033$	
	90,8±4,3	88,2±3,5	90,75±5,3	87,7±5,7
	$pV_1-pV_2=0,039$		$pV_1-pV_2=0,045$	
САД, мм рт.ст. RA (нога)	160,2±9,3	155,1±6,8	161,7±5,8	158,1±6,2
LA (нога)	$pV_1-pV_2=0,028$		$pV_1-pV_2=0,039$	
	159,3±9,1	156,1±7,9	158,1±8,4	155,4±7,6
	$pV_1-pV_2=0,047$		$pV_1-pV_2=0,035$	
ДАД, мм рт.ст. RA (нога)	97,1±6,2	95,1±6,3	96,9±6,4	94,2±6,5
LA (нога)	$pV_1-pV_2=0,035$		$pV_1-pV_2=0,038$	
	94,8±6,3	91,7±5,8	95,1±6,3	90,5±6,6
	$pV_1-pV_2=0,047$		$pV_1-pV_2=0,041$	
R-ABI	1,08±0,03	1,0±0,01	1,05±0,04	1,1±0,05
L-ABI	1,05±0,11	1,04±0,11	1,1±0,12	1,09±0,08
R-PWV, м/с	18,8±3,5	15,3±2,4	18,1±2,9	17,3±1,57
L-PWV, м/с	$pV_1-pV_2=0,041$		17,2±2,5	17,4±1,8
	17,3±2,5	15,1±1,9		
	$pV_1-pV_2=0,019$			
AI-R	1,39±0,15	0,98±0,044	1,37±0,17	1,36±0,11
	$pV_1-pV_2=0,032$			
CAVI	8,87±0,5	7,41±0,8	8,59±0,3	8,62±0,7
	$pV_1-pV_2=0,029$			

Примечание. Статистически значимые различия в группах в сравнении V_1-V_2 , где $p>0,05$. Сокращения. V_1 и V_2 – 1-й и 2-й (через 24 нед) визиты больного здесь и в табл. 3; R-ABI и L-ABI – лодыжечно-плечевой индекс давления справа и слева соответственно; L-PWV и R-PWV – скорость распространения пульсовой волны между предплечьем и правой лодыжкой и предплечьем и левой лодыжкой соответственно; AI – индекс аугментации: AI-R – показатель, получаемый при регистрации пульсовой волны на плечевой артерии (справа); CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

Таблица 3. Динамика лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции (V_1-V_2)

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	$V_1, n=65$	$V_2, n=63$	$V_1, n=65$	$V_2, n=61$
ФВ, %	163,18±35,72	129,25±29,63	162,46±33,91	163,65±35,14
	$pV_1-pV_2=0,038$			
Плазминоген, %	83,95±20,34	96,13±18,57	85,33±19,46	84,21±19,05
	$pV_1-pV_2=0,041$			
PAI1, нг/мл	105,38±23,97	94,56±25,12	106,04±25,85	103,11±24,59
	$pV_1-pV_2=0,031$			
AT III, %	80,97±9,45	93,73±10,02	82,26±9,33	84,15±10,12
	$pV_1-pV_2=0,03$			

Примечание. Статистически значимые различия в группах в сравнении V_1-V_2 , где $p>0,05$; ФВ – фактор Виллебранда; PAI 1 – ингибитор тканевого активатора плазминогена 1; AT III – антитромбин III.

дения выявлено статистически значимое улучшение всех изучаемых маркеров ЭД, в отличие от больных 2-й группы, где все показатели не имели статистически значимых изменений.

Для уточнения характера взаимосвязи изменений параметров артериальной жесткости с показателями ЭД нами проведен корреляционный анализ. Через 6 мес наблюдения у пациентов с ФП, принимавших антикоагулянты, отмечена высокой степени значимости корреляционная связь между CAVI и следующими показателями ЭД: ФВ, % ($r=0,61$; $p=0,003$); пламиноген, % ($r=-0,59$; $p=0,0038$); PAI1, нг/мл ($r=0,52$; $p=0,002$); АТIII, % ($r=-0,49$; $p=0,018$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании реализована гипотеза о влиянии антикоагулянтной терапии на показатели сосудистой жесткости и параметры функции эндотелия у пациентов с ФП. В исследование включались пациенты с клиническим профилем, тяжесть которого обусловлена наличием ФП, тромбозомболическим анамнезом и соматической патологией. Как правило, такие пациенты редко включаются в клинические исследования.

Мы отметили, что пациенты, принимавшие антикоагулянты, на конец исследования имели более лучшие показатели артериальной жесткости и параметры функции эндотелия. В ранее проводимых исследованиях была продемонстрирована взаимосвязь скорости распространения каротидно-бедренной пульсовой волны, индекса аугментации и центрального пульсового давления с показателями эндотелиальной дисфункции [8, 9]. Нами также была установлена корреляционная связь между показателями артериальной жесткости и параметров ЭД. Особенно следует отметить высокозначимую корреляцию через 6 мес наблюдения между снижением CAVI и улучшением таких маркеров, как ФВ и PAI1 у пациентов, принимавших НПОАК.

Безусловно, одним из важнейших параметров, влияющих на прогрессирование артериальной жесткости, является наличие артериальной гипертензии [10]. В исследованных нами группах все больных с ФП имели в анамнезе АГ. Более того, все больные, вошедшие в исследование, – это лица пожилого возраста, когда имеют место закономерные процессы старения сердечно-сосудистой системы с увеличением артериальной жесткости [11, 12]. Исследование Fumagalli S. и соавт. у пожилых пациентов подтвердило прямую зависимость между CAVI и возрастом у пациентов с ФП [13].

У всех наших пациентов исходно также были отмечены высокие значения CAVI. Показано, что увеличение артериальной жесткости независимо и положительно

связано с пароксизмальной формой ФП даже после коррективы на другие соответствующие факторы, что свидетельствует о потенциальной роли структурного и функционального ремоделирования артерий в патогенезе ФП [14]. Наши данные согласуются с результатами исследования, демонстрирующего повышенную жесткость артерий, оцениваемую по PWV у пациентов с пароксизмальной формой ФП [15]. Однако наши результаты получены у более тяжелой популяции больных, где изначально имели место структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы и выраженность ЭД.

Целый ряд исследований показывает многогранность взаимосвязи артериальной жесткости и ФП, связанные, в том числе с процессом воспаления сосудистой стенки на фоне гипериндукции металлопротеиназы-12 в предсердиях, а также развитием дисфункции на уровне микрососудистого русла, что, в свою очередь, опосредованно влияет на прогрессирование жесткости миокарда [16]. Наши данные свидетельствуют о высоких показателях артериальной жесткости у пациентов с ФП, перенесших инсульт, возможно, отражающих не только нарушение транспортной и демпфирующей функций артериальной системы, но и степень воспаления сосудистой стенки.

Настоящее исследование АЛИСА имеет особое значение, так как является одним из первых, исследовавших влияние антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП на артериальную жесткость и функцию эндотелия. Наши результаты предполагают, что прием антикоагулянтных препаратов – это не только снижение риска развития тромбозомболических осложнений, но и уменьшение артериальной жесткости и ЭД. Данное обстоятельство представляет фундаментальный интерес, так как дает возможность рассматривать антикоагулянтную терапию в аспекте замедления возрастных структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы.

Однако требуются дальнейшие проспективные исследования с более длительным периодом наблюдения, а также включением большей популяции пациентов для оценки прогностической значимости снижения артериальной жесткости и улучшения показателей функции эндотелия у пациентов с ФП на фоне антикоагулянтной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в исследовании результаты позволяют говорить об улучшении артериальной жесткости и уменьшении выраженности ЭД у лиц с ФП на фоне приема НПОАК в течение 24 нед.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Золотовская Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: zolotovskay@list.ru

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

E-mail: duplyakov@yahoo.com

Давыдкин Игорь Леонидович – проректор по научной и инновационной работе, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный гематолог Минздрава Самарской области

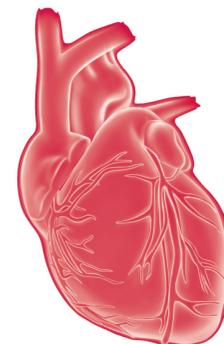
E-mail: dagi2006@rambler.ru

Романчук Наталья Петровна – ассистент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: romanchukpi@ya.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Татарский Б.А., Баталов Р.Е., Попов С.В. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии. Томск, 2013. 484 с.
2. Wlowacz S.E., Samuel M., Brennan V.K. et al. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature // *Europace*. 2011. Vol. 13. P. 1375–1385.
3. Aldhoon B.I. Associations between cardiac fibrosis and permanent atrial fibrillation in advanced heart failure // *Physiol. Res*. 2013. Vol. 62, N 3. P. 247–255.
4. Shaikh A.Y., Wang N., Yin X. et al. Relations of arterial stiffness and brachial flow-mediated dilation with new-onset atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // *Hypertension*. 2016. Vol. 68, N 3. P. 590–596.
5. Chen L.Y., Foo D.C., Wong R.C. et al. Increased carotid intima-media thickness and arterial stiffness are associated with lone atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol*. 2013. Vol. 168. P. 3132–3134.
6. Proietti M., Calvieri C., Malatino L. et al. Relationship between carotid intima-media thickness and non valvular atrial fibrillation type // *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 238. P. 350–355.
7. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur. Heart J*. 2016. Vol. 37, N 38. P. 2893–2962.
8. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S. et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2010. Vol. 121. P. 505–511.
9. Yeboah J., Folsom A.R., Burke G.L. et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis // *Circulation*. 2009. Vol. 120. P. 502–509.
10. Cremer A., Lainé M., Papaioannou G. et al. Increased arterial stiffness is an independent predictor of atrial fibrillation in hypertensive patients // *J. Hypertens*. 2015. Vol. 33, N 10. P. 2150–2155.
11. Testa G., Cacciatore F., Della-Morte D. et al. Role of permanent atrial fibrillation (AF) on long-term mortality in community-dwelling elderly people with and without chronic heart failure (CHF) // *Arch. Gerontol. Geriatr*. 2012. Vol. 55. P. 91–95.
12. Shi D., Meng Q., Zhou X. et al. Factors influencing the relationship between atrial fibrillation and artery stiffness in elderly Chinese patients with hypertension // *Aging Clin. Exp. Res*. 2016. Vol. 28, N 4. P. 653–658.
13. Fumagalli S., Gabbai D., Nreu B. et al. Age, left atrial dimension and arterial stiffness after external cardioversion of atrial fibrillation. A vascular component in arrhythmia maintenance? Results from a preliminary study // *Aging Clin. Exp. Res*. 2014. Vol. 26, N 3. P. 327–230.
14. Miyoshi T., Doi M., Noda Y. et al. Arterial stiffness determined according to the cardio-ankle vascular index is associated with paroxysmal atrial fibrillation: a cross-sectional study // *Heart Asia*. 2014. Vol. 6, N 1. P. 59–63.
15. Chen L.Y., Foo D.C., Wong R.C. et al. Increased carotid intima-media thickness and arterial stiffness are associated with lone atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol*. 2013. Vol. 168. P. 3132–3134.
16. Luft F.C. Molecular mechanisms of arterial stiffness: new insights // *J. Am. Soc. Hypertens*. 2012. Vol. 6. P. 436–438.



Прогностическое значение индекса реваскуляризации при инфаркте миокарда с подъемом сегмента *ST*

Фролов А.А.¹,
Шарабрин Е.Г.²,
Фомин И.В.²,
Починка И.Г.²,
Савенков А. Г.¹

¹ ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района», Нижний Новгород
² ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

Цель исследования – оценить прогностическое значение индекса реваскуляризации (ИР) при инфаркте миокарда с подъемом сегмента *ST* (ИМп*ST*).

Материал и методы. Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование. Включено 127 последовательно поступивших пациентов с ИМп*ST* без предшествующего коронарного анамнеза. Из них 90 (71%) мужчин и 37 (29%) женщин, средний возраст 59,8±13,6 года. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) выполнено в 66 (52%) случаях. Результат ЧКВ оценивался с помощью BCIS-1 Myocardial Jeopardy score (JS), на основании которого рассчитывали ИР по формуле: (JS до ЧКВ – JS после ЧКВ) / JS до ЧКВ. Диапазон возможных значений ИР – от 0,0 до 1,0, шаг – 0,1. В случаях, когда ЧКВ не проводили, ИР считали равным 0,0. В течение 12-месячного периода наблюдения отслеживали развитие серьезных нежелательных кардиальных событий (МАСЕ): кардиоваскулярной смерти, нефатального инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации ранее оперированной коронарной артерии, тромбоза стента. Через 12 мес проводили 6-минутный тест ходьбы (6МТХ), выполняли эхокардиографию с анализом фракции выброса (ФВ) левого желудочка, измеряли уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови, определяли функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации NYHA и оценивали качество жизни с помощью опросника EQ-5D-3L (EuroQol Group). Количественные данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов (Median [Q1; Q3]).

Результаты. За 12-месячный период наблюдения зарегистрировано 18 случаев смерти (14,2% числа включенных пациентов), всего МАСЕ зарегистрировали у 31 (25%) больного. Клинически значимая ХСН (II–IV ФК) сформировалась у 68 (54%) испытуемых. Комбинированной конечной точки МАСЕ и/или ХСН II–IV ФК (МАСЕ/ХСН) достигли 86 (68%) включенных в исследование. Среди пациентов, развивших МАСЕ/ХСН, ИР составил 0,0 [0,0; 0,5], у пациентов, не достигших комбинированной конечной точки – 1,0 [0,5; 1,0], $p < 0,001$. Величина ИР коррелировала с результатами 6МТХ ($R=0,46$, $p=0,01$), показателем качества жизни EQ VAS ($R=0,35$, $p=0,01$) и уровнем NT-proBNP ($R=-0,44$, $p=0,05$), оцененными через 12 мес. ROC-анализ подтвердил значимость ИР как предиктора МАСЕ/ХСН (AUC=0,803, $p < 0,001$). Пороговым значением ИР является – 0,3 (чувствительность 74%, специфичность 83%). По результатам многофакторного анализа методом логистической регрессии, проведение ЧКВ с достижением ИР более 0,3 существенно снижает риск развития МАСЕ/ХСН [отношение шансов (ОШ) 0,08, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,02 до 0,30, $p < 0,001$].

Выводы. Величина ИР ассоциирована с развитием МАСЕ, формированием ХСН и снижением качества жизни в течение 12 мес после ИМп*ST*. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о преимуществе тактики полной одномоментной реваскуляризации при ИМп*ST* у больных с многососудистым поражением коронарных артерий.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*, чрескожное коронарное вмешательство, индекс реваскуляризации, прогнозирование неблагоприятных исходов

Prognostic value of the revascularization index in *ST*-segment elevation myocardial infarction

Frolov A.A.¹, Sharabrin E.G.², Fomin I.V.²,
Pochinka I.G.², Savenkov A.G.¹

¹ City Clinical Hospital #13, Nizhny Novgorod
² Nizhny Novgorod State Medical Academy

Aim. To evaluate prognostic value of the revascularization index (RI) in *ST*-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods. A single-center prospective observational study was conducted. Included 127 STEMI patients without previous coronary anamnesis which admitted successively, 90 (71%) men and 37 (29%) women, the average age is 59.8±13.6 years. Percutaneous coronary intervention (PCI) was performed in 66 (52%) cases. The result of the percutaneous coronary intervention (PCI) was evaluated with the BCIS-1 Myocardial Jeopardy score (JS). On the basis of JS was calculated RI: (JS before PCI – JS after PCI)/JS before PCI. The range of possible RI values is from 0.0 to 1.0, step 0.1. In cases where PCI was not performed, the RI was considered equal to 0.0. The development of major adverse cardiac events (MACE: cardiac death, nonfatal myocardial infarction, target vessel revascularization, stent thrombosis) was monitored during the 12-month follow-up period. After 12 months, the following tests were performed: 6-minute walk test (6MWT), echocardiography with measurement of the left ventricular ejection fraction (EF), analysis for N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP), evaluation of chronic heart failure (CHF) class according NYHA classification and quality of life analysis using the EQ-5D-3L questionnaire

Keywords: coronary artery disease, *ST*-segment elevation myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, revascularization index, prediction of adverse outcomes

(EuroQol Group). The quantitative data are presented as median and interquartile intervals (Median [Q1; Q3]). The RI cut-off value is 0.3 (sensitivity 74%, specificity 83%).

Results. During the 12-month follow-up period, 18 (14.2%) patients died, MACE was registered in 31 (25%) subjects. Clinically significant CHF (II-IV class) was formed in 68 (54%) patients. The combined endpoint MACE and/or II-IV class of CHF (MACE/CHF) was registered in 86 (68%) cases. In patients who develop MACE/CHF, RI was 0.0 [0.0; 0.5], in patients without MACE/CHF – 1.0 [0.5; 1.0], $p < 0.001$. The RI correlated with 6MWT result ($R = 0.46$, $p = 0.01$), EQ VAS value ($R = 0.35$, $p = 0.01$), and NT-proBNP level ($R = -0.44$, $p = 0.05$) is estimated after 12 months. ROC-analysis confirmed the significance of RI as a MACE/CHF predictor (AUC = 0.803, $p < 0.001$). According to the results of multifactorial logistic regression analysis, RI value more 0.3 significantly reduce the risk of MACE/CHF development (OR 0.08, 95% CI is 0.02 to 0.30, $p < 0.001$).

Conclusions. The RI value is associated with MACE development, CHF formation and quality of life reduction during 12 months after STEMI. The study results indicate the advantage of complete one-stage revascularization tactics in STEMI patients with multivessel coronary artery disease.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующие позиции среди причин смертности в современном мире и Российской Федерации в частности, причем наибольшее количество смертей среди всех форм ИБС приходится на долю инфаркта миокарда с подъемом сегмента *ST* (ИМпST) [1]. Широкое применение экстренного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов позволили существенно улучшить результаты лечения ИМпST, однако риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и серьезных нежелательных кардиальных событий (MACE – англ. major adverse cardiac events) по-прежнему высок [2]. Кроме того, развитие MACE и формирование ХСН после ИМпST ведет к снижению качества жизни пациентов и утрате ими трудоспособности [3].

Нередко ИМпST становится первым проявлением ИБС и развивается у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза, то есть не имевших клинической картины стенокардии или ХСН ранее. Часто подобным образом ИБС манифестирует у относительно молодых и трудоспособных людей [4]. Для таких больных характерны высокая частота развития тяжелой острой сердечной недостаточности (ОСН) и MACE на госпитальном этапе лечения, а среди молодых мужчин трудоспособного возраста, перенесших ИМпST, достоверно выше риск смерти [5]. Кроме того, многие ранее трудоспособные пациенты становятся инвалидами [1].

Основа современного лечения ИМпST – достижение реперфузии, причем любой ее вариант подразумевает выполнение ЧКВ [6, 7]. Несмотря на обширную доказательную базу, актуальная оперативная тактика при выполнении ЧКВ по поводу ИМпST имеет ряд спорных моментов, требующих дальнейшего исследования.

В настоящее время активно обсуждается прогностическая польза стентирования всех значимо суженных коронарных артерий одновременно с выполнением ЧКВ на инфаркт-ответственной артерии (ИОА) [8]. Недавние рекомендации допускали выполнение полной реваскуляризации только у клинически нестабильных пациентов, то есть при наличии ОСН III–IV класса по классификации Killip или сохранении острой ишемии миокарда после выполнения ЧКВ на ИОА [7]. Такое ограничение было обусловлено результатами предыдущих исследований, в которых полная реваскуляризация ассоцииро-

валась с наихудшими клиническими исходами [9]. Однако последние зарубежные (PRAMI [10], CvLPRIT [11], COMPARE-ACUTE [12]) небольшие рандомизированные клинические испытания (РКИ), отечественные работы [13], а также данные метаанализов [14] указывают на преимущество полной одномоментной реваскуляризации при ИМпST у пациентов с многососудистым поражением. Для окончательного решения вопроса полноты и сроков реваскуляризации необходимо провести РКИ с большим объемом выборки. В ближайшее время ожидается завершение крупного РКИ – COMPLETE [15]. Исследование FULL REVASC [16] находится на начальной стадии реализации.

Результаты приведенных выше работ уже нашли отражение в современных рекомендациях и дополнениях к ним. В настоящее время считается, что тактика полной одномоментной или этапной реваскуляризации при ИМпST может применяться у некоторых пациентов даже при стабильной гемодинамике [6, 17]. При этом подчеркивается, что подобное решение должно приниматься у каждого больного индивидуально, а польза рутинного выполнения полной реваскуляризации на данный момент не доказана.

Несмотря на положительные результаты последних исследований, посвященных объему ЧКВ, ряд аспектов тактики полной реваскуляризации при ИМпST остается неизученным.

Все перечисленные выше работы [10, 12, 13, 15, 16], кроме РКИ CvLPRIT, оценивают пользу полной одномоментной реваскуляризации с позиции оценки риска развития MACE. Данных о влиянии остаточного атеросклеротического поражения на формирование ХСН и снижение качества жизни после перенесенного ИМпST недостаточно. Изучение в этом контексте пациентов без предшествующего коронарного анамнеза представляется обоснованным, так как отсутствие предшествующей клинической картины ИБС и ХСН позволит более точно оценить влияние полноты реваскуляризации на развитие данных неблагоприятных исходов.

Другим принципиальным моментом являются критерии оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий и выбор атеросклеротических поражений, нуждающихся в реваскуляризации. В большинстве работ значимыми считают сужения более 50% [10] либо более 70% [11]. Ряд авторов предложили оценивать

такие пограничные стенозы с помощью различных функциональных методик, например фракционального резерва коронарного кровотока [12]. Какой подход к оценке коронарного русла наиболее оправдан, на данный момент окончательно не ясно [17].

Еще одной важной особенностью дизайна рассмотренных РКИ [10–12] было деление пациентов всего на две группы. Например, пациентам с трехсосудистым поражением и хронической тотальной окклюзией выполняли ЧКВ на двух из трех коронарных артерий (окклюзию не оперировали), при этом подобная тактика условно расценивалась как «полная» ревазуляризация. Таким образом, в данных исследованиях не было подробного ранжирования больных в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, хотя очевидно, что спектр возможных исходов ЧКВ шире, чем «полная» или «неполная» ревазуляризация. Также при делении пациентов на группы не учитывали локализацию атеросклеротического поражения и, соответственно, объем миокарда, находящегося в зоне риска, хотя известно, что эта характеристика влияет на риск формирования ХСН после ИМпST [18].

Одной из перспективных методик более точной характеристики полноты ревазуляризации является оценка коронарного русла до и после ЧКВ на основе индекса ревазуляризации (ИР). С целью численного описания выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий в настоящее время чаще всего используют классическую шкалу SYNTAX Score (SS) [19], на основе которой ряд авторов и предлагают рассчитывать ИР [20]. Однако общеизвестно, что SS не лишена ряда недостатков. Основными минусами SS при использовании в реальной клинической практике являются низкая воспроизводимость результата и сложность использования врачами отличных от эндоваскулярной хирургии специальностей [21].

Результаты шкалы The Duke Jeopardy score, в частности ее современной модифицированной версии BCIS-1 Myocardial Jeopardy score (JS) [22], воспроизводимы гораздо лучше [23]. Прогностическая ценность JS при ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза сопоставима с SS [24]. Возможность создания ИР на основе JS (JS_ИР) ранее не изучалась.

Учитывая вышесказанное, JS_ИР представляется потенциально удобной методикой оценки полноты проведенной ревазуляризации. Возможность прогнозирования развития MACE, формирования ХСН и снижения качества жизни после ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза на основе оценки JS_ИР представляет большой интерес.

Цель исследования – оценить прогностическое значение JS_ИР при ИМпST в отношении развития MACE, формирования ХСН и снижения качества жизни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование на базе «Регионального сосудистого центра» в ГБУЗ Нижегородской области «Городская

клиническая больница № 13 Автозаводского района» Нижнего Новгорода. Включены 127 последовательно поступивших пациентов, соответствовавших следующим критериям: 1) ИМпST; 2) госпитализация не позднее 24 ч от начала ангинозного статуса; 3) отсутствие клинических симптомов или иных признаков ИБС и ХСН в анамнезе; 4) согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения были: 1) онкологический процесс; 2) нарушение психики; 3) сопутствующая терминальная патология, не связанная с основным заболеванием.

Средний возраст обследованных составил $59,8 \pm 13,6$ года. Из них было 90 (71%) мужчин (средний возраст $55,6 \pm 12,0$ года) и 37 (29%) женщин (средний возраст $69,9 \pm 11,9$ года). Наиболее распространенными сопутствующими факторами риска (ФР) были артериальная гипертензия (79%), дислипидемия (53%), курение (44%). Достаточно часто встречались отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (39%), ожирение (24%), сахарный диабет (16%). Относительно редкими ФР оказались: хроническая болезнь почек (9%), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (8%), фибрилляция предсердий (5%).

Выбор метода реперфузии осуществлялся на основании текущих рекомендаций [6, 7, 17]. Первичное ЧКВ было выполнено в 26 (20%) случаях. Изолированная системная тромболитическая терапия (ТЛТ) проведена у 20 (16%) пациентов. Фармакоинвазивный подход применен у 40 (32%) больных. У 41 (32%) пациента реперфузия не проводилась. Во всех случаях ТЛТ выполнялась на догоспитальном этапе препаратом «Пууролаза» (Проурокиназа рекомбинантная, Россия) в дозе 6 млн единиц по стандартной схеме «болус + инфузия». Показанием к проведению ТЛТ была невозможность провести ЧКВ в течение 120 мин от начала ангинозного статуса [6, 7]. При проведении ЧКВ стентировали только ИОА за исключением случаев ОЧН Killip 3–4, когда операцию выполняли на всех критически суженных сосудах. Причинами выбора консервативной стратегии были: позднее обращение (более 12 ч) при отсутствии экстренных показаний к ЧКВ [6, 7], отказ пациента от реперфузии, противопоказания к ТЛТ или недоступность ЧКВ.

Среди пациентов, подвергнутых ЧКВ, стенты с лекарственным покрытием имплантированы в 20 (30%) случаях. Лучевой доступ выбран у 46 (55%) больных. Применялось контрастное вещество йогексол с содержанием йода 350 мг/мл, среднее количество контрастного вещества на пациента составило 150 [150; 250] мл.

При проведении ангиографии состояние коронарных артерий оценивали с помощью шкалы JS [22] (рис. 1). На основании данной шкалы начисляли баллы за гемодинамически значимые поражения и рассчитывали сумму этих баллов.

Согласно JS, значимо суженной считалась коронарная артерия со стенозом более 70%. Также к гемодинамически значимому поражению относили тромбоз 2-й и более степени по TIMI thrombus grade [25] и стенозы с кровотоком дистальнее места сужения 2 балла и менее, согласно TIMI flow grade [26]. Подсчет баллов проводился до выполнения ЧКВ (JS_общий) и после операции (JS_остаточ-

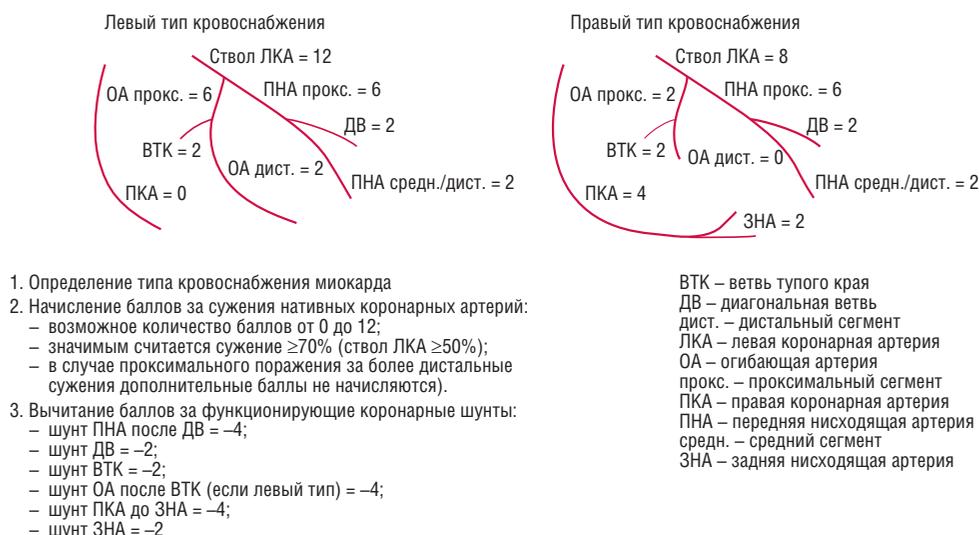


Рис. 1. BCIS-1 Myocardial Jeopardy score

ный). В случае если ЧКВ не проводили (малый диаметр ИОА, дистальное поражение и т.д.), JS_остаточный считали равным JS_общий.

Полноту достигнутой реваскуляризации характеризовали с помощью JS_IP [20]. Формула для расчета JS_IP была следующей:

$$JS_IP = (JS_общий - JS_остаточный) / JS_общий.$$

У пациентов, которым ЧКВ или селективная коронароангиография (СКАГ) не выполнялись вообще, JS_IP считали равным 0,0.

По результатам выполнения ТЛТ и ЧКВ делалось заключение об эффективности реперфузии по общепринятым критериям [6, 7] и отмечалось время, прошедшее от начала ангинозного статуса (время «симптом-реперфузия»).

В течение первых трех дней после ИМпST определяли уровень сердечного тропонина I в сыворотке крови количественным методом («Architect 2000», Abbott, США, норма менее 0,100 нг/мл) и отмечали его пиковое значение (пик_TnI). На 10-й день ИМпST проводили клинический осмотр, 6-минутный тест ходьбы (6МТХ) и эхокардиографию (ЭхоКГ). В процессе осмотра диагностировали симптомы и признаки ХСН. При проведении ЭхоКГ измеряли фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по Simpson. На основании полученных данных делали заключение о наличии ХСН, по результатам 6МТХ определяли ее функциональный класс (ФК) по классификации NYHA [27].

В течение госпитализации регистрировали уровень креатинина в крови и вычисляли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕПІ [29]. По результатам отмечали развитие острого повреждения почек (ОПП) по критериям KDIGO [28].

Период наблюдения составил 12 мес от момента включения в исследование. На момент выписки из стационара всем пациентам была назначена стандартная базисная терапия после ИМпST в соответствии с текущими клиническими рекомендациями [6, 7]. В случае необходимости медикаментозная терапия корректировалась. Соблюдение

режима приема лекарственных препаратов тщательно контролировали посредством регулярных телефонных контактов. В течение всего периода наблюдения регистрировали MACE: кардиоваскулярную смерть, нефатальный ИМ, тромбоз стента (ТС), повторную реваскуляризацию ранее оперированной коронарной артерии (TVR – англ. target vessel revascularization). Через 12 мес после ИМпST для верификации диагноза ХСН проводили 6МТХ, повторяли ЭхоКГ и оценивали уровень NT-proBNP количественным методом («Cobash 232», Roche, Германия, верхняя граница референсного интервала 125 пг/мл). Конечная точка была комбинированной: развитие MACE и/или формирование клинически выраженной ХСН II–IV ФК (MACE/ХСН).

С целью оценки качества жизни через 12 мес после ИМпST применяли опросник EQ-5D (EuroQoLGroup) в версии EQ-5D-3L [30]. По результатам тестирования отмечали количество баллов по EQ-VAS (англ. Visual analogue scale) и рассчитывали EQ-5D индекс по оригинальной методике.

Количественные данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов (Mediana [Q1; Q3]). Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0 («StatSoft», США) и MedCalc 11.5 («MedCalc Software», Бельгия). Использовались следующие методы статистического анализа: метод Спирмена, критерий Манна–Уитни, логистический регрессионный анализ, отношение шансов (ОШ), ROC-анализ (англ. analysis of receiver operating characteristic) [31].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 127 включенных в исследование пациентов эффективная реперфузия была достигнута у 73 (58%) больных. Среднее время «симптом-реперфузия» среди данной подгруппы составило 243 [166; 517] мин. Среди 66 пациентов, подвергнутых ЧКВ, были получены следующие средние величины: JS_общий – 6 [4; 8], JS_остаточный – 2 [0; 2], JS_IP – 0,8 [0,6; 1,0]. Из всех 127 включенных в исследование средний JS_IP был равен 0,2 [0,0; 1,0]. Среднее пик_TnI составило 30,8 [15,0; 50,0] нг/мл.

Таблица 1. Величина JS_IP среди пациентов, развивших различные неблагоприятные исходы ИМпST в течение 12-месячного периода наблюдения

Неблагоприятные исходы ИМпST	JS_IP в группе пациентов		p-value
	развивших данный исход	не развивших данный исход	
Смерть в течение 12 мес	0,0 [0,0; 0,0]	0,6 [0,0; 1,0]	<0,001
MACE в течение 12 мес	0,0 [0,0; 0,0]	0,6 [0,0; 1,0]	<0,001
ХСН II–IV ФК через 12 мес	0,0 [0,0; 0,7]	1,0 [0,5; 1,0]	<0,001
MACE/ХСН	0,0 [0,0; 0,5]	1,0 [0,5; 1,0]	<0,001

По результатам ЭхоКГ, выполненной перед выпиской, средняя ФВ ЛЖ – 50 [45; 57]%. Средняя дистанция, пройденная испытуемыми в рамках 6МТХ, составила 322,5 [273,0; 422,5] м. Значение JS_IP коррелировало как с ФВ ЛЖ ($R=0,22$, $p=0,02$), так и с результатами 6МТХ ($R=0,41$, $p=0,01$). Среди 114 выживших к моменту выписки пациентов не имели клинических проявлений ХСН (0–I ФК) 28 (25%) испытуемых, клинически значимая ХСН (II–IV ФК) развилась у 87 (75%) больных. Данные подгруппы больных достоверно различались по величине JS_IP: 1,0 [0,6; 1,0] и 0,0 [0,0; 0,7] соответственно, $p<0,001$.

На момент поступления уровень креатинина составил 88,5 [76,9; 107,0] мкмоль/л, СКФ – 75,8 [56,7; 94,1] мл/мин/1,73 м². При выписке креатинин – 95,4 [86,7; 114,3] мкмоль/л, СКФ – 66,0 [57,0; 84,2] мл/мин/1,73 м². Среди 114 выживших на госпитальном этапе пациентов ОПП было зарегистрировано у 30 (26%). Достоверных различий по JS_IP среди больных с ОПП и без него получено не было ($p=0,83$).

За время госпитализации скончались 13 пациентов, госпитальная летальность составила 10,2%. На постгоспитальном этапе наблюдения умерли 5 (4,0%) больных. Всего из 127 включенных в исследование пациентов за 12-месячный период наблюдения скончались 18 (14,2%) больных. У 6 (5% включенных в исследование) пациентов развился нефатальный ИМ, у 2 (2%) причиной ИМ стал ТС, у 8 (6%) проведена TVR (в 7 случаях повторная реваскуляризация была выполнена при нестабильной стенокардии). Всего за 12 мес проведения исследования MACE развились у 31 (25%) пациента. Величины JS_IP среди пациентов, развивших MACE и не развивших MACE, в течение 12 мес достоверно различались (табл. 1).

Через 12 мес средний уровень NT-proBNP по выборке составил 87,0 [0,0; 598,0] пг/мл, дистанция, пройденная больными на 6МТХ, – 391,5 [328,0; 465,5] м, ФВ ЛЖ по результатам выполнения ЭхоКГ была равной 52 [45; 57]%. Среди данных показателей JS_IP достоверно коррелировал с результатами 6МТХ ($R=0,46$, $p=0,01$) и уровнем NT-proBNP ($R=-0,44$, $p=0,05$), связь с ФВ ЛЖ, в отличие от госпитального этапа, носила характер тенденции ($R=0,19$, $p=0,19$).

К моменту окончания исследования из 109 выживших пациентов не имел клинических проявлений ХСН (0–I ФК)

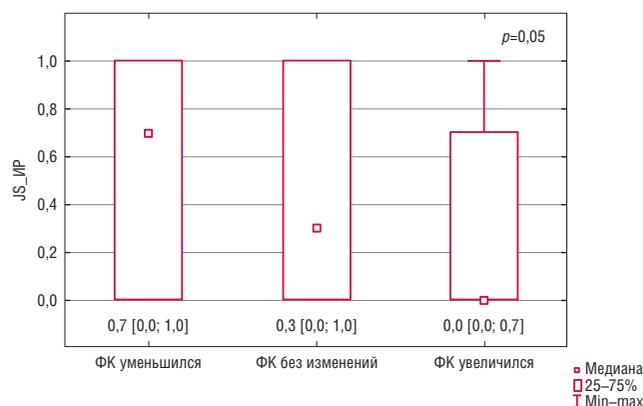


Рис. 2. Изменение функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности от момента выписки из стационара и до окончания 12-месячного периода наблюдения в зависимости от величины JS_IP

41 (38%) больной, у 68 (62%) сформировалась ХСН II–IV ФК. Примечательно, что почти у половины из 109 выживших пациентов в течение 12-месячного периода наблюдения сменился ФК ХСН: у 27 (25%) ФК ХСН уменьшился, у 60 (55%) остался без изменений, у 22 (20%) увеличился. Величина JS_IP достоверно различалась как среди пациентов, развивших/не развивших клинически значимую ХСН (см. табл. 1), так и среди групп больных, у которых ФК ХСН изменился (рис. 2).

Всего из 127 включенных в исследование комбинированной конечной точки MACE/ХСН достигли 86 (68%) больных, в 41 (32%) случае неблагоприятных исходов ИМпST зарегистрировано не было. Различия между данными группами испытуемых по JS_IP также были достоверными (см. табл. 1). Проведенный ROC-анализ подтвердил значимость JS_IP как предиктора достижения MACE/ХСН через 12 мес после ИМпST (рис. 3). Пороговым значением, предсказывающим развитие данного неблагоприятного исхода с чувствительностью 74% и специфичностью 83%, является 0,3.

В результате тестирования выживших пациентов опросником EQ-5D-3L через 12 мес после перенесенного ИМпST средний EQ-5D индекс составил 0,77 [0,66; 0,83], EQ VAS – 70 [50; 80]. Корреляция JS_IP с EQVAS была достоверна ($R=0,35$, $p=0,001$), связь с EQ-5D носила характер тенденции ($R=0,19$, $p=0,06$).

С целью оценки влияния на значение JS_IP других показателей был проведен корреляционный анализ исследуемого индекса с возрастом и полом пациентов, а также с сопутствующими ФР. Достоверная статистическая связь была установлена только с возрастом больных ($R=-0,41$, $p<0,001$). Поскольку JS_IP напрямую зависит от проведения ЧКВ, пациенты, подвергнутые реваскуляризации, были проанализированы отдельно с целью поиска корреляции между JS_IP и показателями, характеризовавшими выполненную операцию: первичное ЧКВ/фармакоинвазивный подход, JS_общий, время «симптом-реперфузия», тип установленного стента, операционный доступ, количество использованного контрастного веще-

Таблица 2. Прогнозирование достижения комбинированной конечной точки МАСЕ/ХСН через 12 мес после ИМпСТ. Многофакторный анализ методом логистической регрессии

Показатель	Отношение шансов	Нижний 95% ДИ	Верхний 95% ДИ	p-value
Возраст (на каждый год)	1,14	1,06	1,22	<0,001
JS_ИР >0,3 (есть/нет)	0,08	0,02	0,30	<0,001
Пик_TnI (на каждый 1,0 нг/мл)	1,07	1,03	1,12	<0,001

Примечание. Для полученной логистической модели p-value <0,001.

ства. Достоверной связи ни с одним из вышеперечисленных показателей получено не было.

Для оценки влияния JS_ИР на достижение комбинированной контрольной точки МАСЕ/ХСН был проведен многофакторный анализ методом логистической регрессии (табл. 2). Выполненный анализ подтвердил значительный вклад JS_ИР <0,3 в формирование негативного прогноза при ИМпСТ. Кроме JS_ИР, в модель были включены показатели, продемонстрировавшие наибольшее влияние на развитие МАСЕ/ХСН по результатам корреляционного анализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Методика оценки состояния коронарных артерий с помощью JS_ИР, использованная в данной работе, показала высокую прогностическую ценность у пациентов ИМпСТ без предшествующего коронарного анамнеза (см. табл. 1). Проведенные ROC-анализ (рис. 3) и многофакторный анализ (табл. 2) подтвердили значимость JS_ИР как ФР развития неблагоприятных исходов.

Исследуемый индекс является интегральным показателем. Учитывая состояние коронарных артерий до и после ЧКВ/СКАГ, он отражает не только выраженность атеросклеротического поражения, но и полноту выполненной реваскуляризации, а также объем миокарда, находящегося в зоне риска [18, 22–24]. В этой связи отдельный интерес представляет полученное для JS_ИР пороговое значение – 0,3. Данную величину следует трактовать следующим образом: при ИМпСТ одномоментная коррекция коронарных артерий, питающих как минимум 30% находящегося в зоне риска миокарда, достоверно снижает риск развития МАСЕ и формирования ХСН в отдаленной перспективе.

Учитывая вышеназванное, важно, что JS_ИР является потенциально модифицируемым фактором. Это дает возможность эндоваскулярному хирургу влиять на прогноз

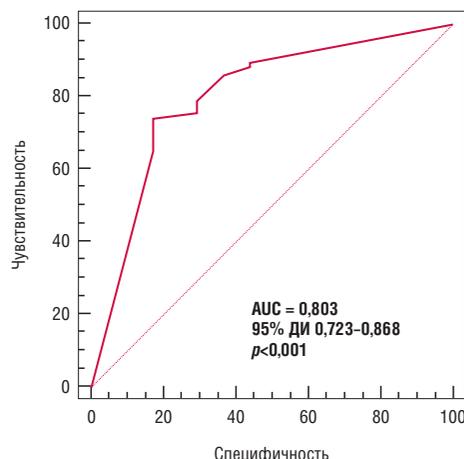


Рис. 3. JS_ИР как предиктор достижения комбинированной конечной точки МАСЕ/ХСН через 12 мес после ИМпСТ

ИМпСТ в случае высокого риска развития неблагоприятных исходов. Кроме того, для JS характерны высокая воспроизводимость результата и простота расчета [23] по сравнению с SS [21].

Важным, но ожидаемым фактом является связь JS_ИР с возрастом пациентов, включенных в исследование. Логично, что дизайн проведенной работы (в большинстве случаев ЧКВ выполняли только на ИОА) подразумевает корреляцию между JS_ИР и JS_исходным ($R = -0,28$, $p = 0,01$). Последний, в свою очередь, связан с возрастом пациента, так как очевидно, что атеросклеротическое поражение коронарных артерий прогрессирует с возрастом [19, 24].

По итогам проведенной работы можно предположить, что полная одномоментная реваскуляризация в рамках первичного ЧКВ ассоциирована не только со снижением риска развития МАСЕ, но также ведет к уменьшению вероятности формирования ХСН, прогрессирования ее клинической симптоматики и снижению качества жизни.

ВЫВОДЫ

1. Величина JS_ИР, отражающего выраженность поражения коронарного русла и объем ЧКВ при ИМпСТ, ассоциирована с развитием МАСЕ, формированием ХСН и снижением качества жизни в течение последующих 12 мес.
2. Значение JS_ИР <0,3 является пороговым и предсказывает достижение комбинированной конечной точки МАСЕ/ХСН через 12 мес после ИМпСТ с чувствительностью 74% и специфичностью 83%.
3. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о преимуществе тактики полной одномоментной реваскуляризации при ИМпСТ у больных с многососудистым поражением коронарных артерий.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фролов Алексей Александрович – врач ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района», Нижний Новгород

E-mail: frolov-al-al@yandex.ru

Шарабрин Евгений Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

Фомин Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

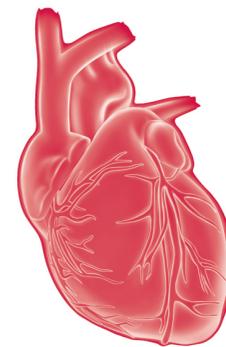
Починка Илья Григорьевич – кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

Савенков Анатолий Геннадьевич – заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района», Нижний Новгород

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. 2015 : стат. сб. / Росстат. М., 2015. 174 с.
2. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации // Хроническая сердечная недостаточность / Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков [и др.]. М., 2010. Гл. 1. С. 7–77.
3. Боева О.И. Структура личности и прогноз после перенесенного инфаркта миокарда // Клин. мед. 2006. Т. 84, № 7. С. 17–20.
4. Зволинская Е.Ю., Александров А.А. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста // Кардиология. 2010. Т. 50, № 8. С. 37–47.
5. Бойцов С.А., Якушин С.С., Никулина Н.Н. и др. Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин // Рационал. фармакотер. в кардиологии. 2010. Т. 6, № 5. С. 639–644.
6. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization // Eur. Heart J. 2014. Vol. 46, N 4. P. 517–592.
7. O’Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. Vol. 61, N 4. P. 78–140.
8. Baine K.R., Mehta S.R., Lai T. et al. Complete vs culprit-only revascularization for patients with multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // Am. Heart J. 2014. Vol. 167, N 1. P. 1–14.
9. Vlaar P.J., Mahmoud K.D., Holmes D.R. et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 58, N 7. P. 692–703.
10. Wald D.S., Morris J.K., Wald N.J. et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369, N 12. P. 1115–1123.
11. Gershlick A.H., Khan J.N., Kelly D.J. et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 65, N 10. P. 963–972.
12. Smits P.C., Abdel-Wahab M., Neumann F.-J. et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 376, N 13. P. 1234–1244.
13. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Попов В.А. и др. Влияние сроков полной реваскуляризации на результаты лечения пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла // Ангиология и сосуд. хир. 2013. Т. 19, № 4. С. 14–20.
14. Kowalewski M., Schulze V., Berti S. et al. Clinical benefits of complete revascularization in STEMI and multivessel disease: meta-analysis of randomized-controlled trials // Heart. 2015. Vol. 101, N 16. P. 1309–1317.
15. Mehta S. Complete vs Culprit-only Revascularization to Treat Multi-Vessel Disease after Primary PCI for STEMI (COMPLETE) // ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. National Institutes of Health, 2012. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01740479>. (date of access: 11.06.2017)
16. Bohm F., James S., Ruck A. et al. Ffr-gUidence for complete Non-cuLprit REVAScularization (FULL REVASC) // ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. National Institutes of Health, 2016. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02862119>. (date of access: 11.06.2017)
17. Patel M.R., Calhoon J.H., Dehmer G.J. et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with acute coronary syndromes // J. Am. Coll. Cardiol. 2016. Vol. 69, N 5. P. 570–591.
18. Ortiz-Perez J.T., Meyers S.N., Lee D.C. et al. Angiographic estimates of myocardium at risk during acute myocardial infarction: validation study using cardiac magnetic resonance imaging // Eur. Heart J. 2007. Vol. 28, N 14. P. 1750–1758.
19. Ong A.T., Serruys P.W., Mohr F.W. et al. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase // Am. Heart J. 2006. Vol. 151, N 6. P. 1194–1204.
20. Genereux P., Campos C.M., Farooq V. et al. Validation of the SYNTAX revascularization index to quantify reasonable level of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention // Am. J. Cardiol. 2015. Vol. 116, N 2. P. 174–186.

21. Genereux P., Palmerini T., Caixeta A. et al. SYNTAX score reproducibility and variability between interventional cardiologists, core laboratory technicians, and quantitative coronary measurements // *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2011. Vol. 4, N 6. P. 553–561.
22. Beijk M.A., Harskamp R.E. Treatment of coronary artery bypass graft failure // *Artery Bypass / S.A. Wilbert. Rijeka : InTech, 2013. Ch. 13. doi: 10.5772/54928.*
23. Graham M.M., Faris P.D., Ghali W.A. et al. Validation of three myocardial jeopardy scores in a population-based cardiac catheterization cohort // *Am. Heart J.* 2001. Vol. 142, N 2. P. 254–261.
24. Фролов А.А., Шарабрин Е.Г., Фомин И.В. и др. Прогностическая ценность шкал Myocardial Jeopardy Score и Syntax Score в отношении исходов чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // *Мед. альманах.* 2016. № 4 (44). С. 127–130.
25. Topaz O., Topaz A., Kristine O. Thrombus grading for coronary interventions. The Role of Contemporary Classifications // *J. Intervent. Cardiol.* 2011. Vol. 3, N 6. P. 705–712.
26. Kern M.J., Moore J.A., Aguirre F.V. et al. Determination of angiographic (TIMI grade) blood flow by intracoronary Doppler flow velocity during acute myocardial infarction // *Circulation.* 1996. Vol. 94, N 7. P. 1545–1552.
27. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // *Серд. недостаточность.* 2017. Т. 18, № 1. С. 3–40.
28. Kellum J.A., Aspelin P., Barsoum R.S. et al. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury // *Kidney Int. Suppl.* 2012. Vol. 2, N 1. P. 1–138.
29. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 150, N 9. P. 604–612.
30. About EQ-5D // euroqol.org [Electronic resource]. EuroQol Research Foundation, 2015. URL: <http://www.euroqol.org/about-eq-5d/how-to-use-eq-5d.html>. (date of access: 11.06.2017)
31. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П. и др. Методы статистической обработки медицинских данных : методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. М. : РКНПК, 2012. 42 с.



Использование прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике

Павлова Т.В.^{1,2},
Дупляков Д.В.^{1,2}

¹ ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

В статье рассматриваются результаты последних исследований по применению прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза в ежедневной клинической практике. Результаты ретроспективных наблюдательных исследований, изучавших эффективность и безопасность апиксабана в данной когорте пациентов в реальных условиях, подтвердили глобальные выводы рандомизированного клинического исследования ARISTOTLE. Кроме того, консенсусный документ ОАС-FORTA 2016, разработанный советом экспертов и классифицирующий ПОАК по степени необходимости их использования у пожилых пациентов, считает апиксабан наиболее безопасным в данной возрастной группе. Тем не менее, следует считать целесообразными планирование и проведение проспективных наблюдательных исследований с целью оценки эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов в реальной клинической практике, дизайн которых будет соответствовать принципам современной доказательной медицины.

Ключевые слова:

антикоагулянты, приверженность, апиксабан

Administration of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in real clinical practice

Pavlova T.V.^{1,2}, Duplyakov D.V.^{1,2}

¹ Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary

² Samara State Medical University

In the article results of recent studies in direct oral anticoagulants administration in patients with nonvalvular atrial fibrillation in daily clinical practice are represented. The results of retrospective observational studies that examined apixaban efficacy and safety in the patient cohort under real-life conditions have confirmed the global findings of ARISTOTLE randomized clinical trial. In addition, OAC-FORTA 2016 consensus document, developed by panel of experts and classifying DOAC in terms of necessity for their administration in elderly patients, considers apixaban to be the safest in this age group. Nevertheless, it should be considered expedient to plan and conduct prospective observational studies for evaluation of direct oral anticoagulants efficacy and safety in real clinical practice, design of which will be consistent with modern evidence-based medicine principles.

Keywords:

anticoagulants, adherence, apixaban

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее широко встречающимся нарушением ритма среди населения всех стран мира. Более того, в последние годы отмечается дальнейший рост распространенности ФП. Например, в 2010 г. в США было зарегистрировано 5,2 млн пациентов с данной патологией, однако к 2030 г. прогнозируется увеличение больных с ФП уже до 12,1 млн человек [1]. Неблагоприятное влияние ФП на прогноз жизни у пациентов данного профиля обусловлено в первую очередь, достоверным (примерно 5-кратным) увеличением частоты развития кардиоэмболического инсульта и системных тромбоэмболических осложнений [2].

Использование антикоагулянтов достоверно улучшает прогноз пациентов с ФП, так, на фоне терапии антагонистом витамина К варфарином отмечено уменьшение частоты инсультов на 64% в сравнении с плацебо [3]. Антикоагулянты нового поколения – прямые блокаторы IIa или IIIa факторов свертывания крови – в сравнении с варфарином показали как минимум такую же эффективность при лучшем профиле безопасности. Представители этого класса – апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан и эдоксабан были одобрены к использованию у пациентов с ФП после успешного окончания рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы – ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET AF и ENGAGE AF-TIMI 48 соответственно.

Апиксабан – прямой пероральный антикоагулянт, блокирующий активный центр Ха фактора свертывания крови, что предотвращает активацию тромбина и приводит к развитию состояния гипокоагуляции. Данный лекарственный препарат в РКИ ARISTOTLE продемонстрировал достоверное снижение первичной комбинированной точки эффективности (кардиоэмболический и геморрагический инсульты, системные тромбоэмболические осложнения) в сравнении с варфарином [4]. Параметры, характеризующие профиль безопасности апиксабана (частота геморрагических инсультов, больших кровотечений), также показали достоверное его преимущество перед варфарином. Согласно инструкции по использованию данного препарата у пациентов с ФП, он может применяться в двух дозах – 5,0 мг 2 раза в сутки или 2,5 мг 2 раза в сутки. Доза 5,0 мг рекомендуется большинству больных, в то время как доза 2,5 мг – пациентам, которые имеют 2 из 3 следующих факторов риска: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, уровень сывороточного креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (что эквивалентно 132,68 мкмоль/л) [5].

Однако результаты, полученные при изучении инновационных лекарственных средств в РКИ, не всегда подтверждаются в широкой клинической практике. Так, начиная с 2000 г., более десяти новых препаратов были изъяты из использования в связи с регистрацией побочных эффектов и нежелательных событий, не зафиксированных в исследованиях III фазы (рофекоксиб, церавастатин, домперидон, сероквель и др.). Кроме того, требования, предъявляемые к дизайну РКИ, – четкое соблюдение критериев включения/исключения больных, строгое соблюдение протокола исследования, регулярная оценка состояния участников и тщательный контроль за их приверженностью к лечению приводят, в итоге, к формированию определенной популяции пациентов, что может влиять на итоговые результаты, характеризующие эффективность и безопасность изучаемого лекарственного препарата. Именно поэтому в настоящее время чрезвычайно важным является накопление информации об использовании прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в реальной клинической практике для подтверждения результатов, полученных в РКИ.

С этой целью проводятся наблюдательные (обсервационные) исследования, которые показывают, насколько результаты, полученные в РКИ, воспроизводимы в условиях реальной клинической медицины, а также позволяют получить дополнительную информацию об эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов. Наблюдательные исследования, проводимые в повседневной клинической практике, различаются по дизайну – они могут быть проспективными и ретроспективными. Наибольшую доказательную ценность имеют *проспективные* наблюдательные исследования, которые в пирамиде доказательств занимают место непосредственно после РКИ. В *ретроспективных* исследованиях группы пациентов формируются по данным статистики прошедших лет, и их дальнейшее состояние отслеживается по настоящее время (также по данным статистики). Ретроспективный дизайн наблюдательных когортных исследований имеет

определенные недостатки – сбор данных проводится по архивным данным, где они фиксировались независимо от цели настоящего анализа. Кроме того, неаккуратное ведение регистрационных карт, а также заполнение их задним числом или без осмотра больного может оказывать определенное влияние на достоверность регистрируемой информации. Таким образом, сведения, полученные из архивных баз данных, не всегда отвечают требованиям, предъявляемым к строгим научным исследованиям. Ретроспективные исследования чреватые возникновением множества возможных систематических смещений. Наиболее существенными из них можно считать систематические ошибки, связанные с отбором участников исследования, и систематическую ошибку, возникающую при идентификации того или иного события [6, 7]. Тем не менее, именно такой дизайн обсервационных исследований в настоящее время распространен наиболее широко.

С момента регистрации апиксабана было проведено несколько наблюдательных ретроспективных исследований, оценивавших частоту различных нежелательных явлений на фоне его использования в условиях реальной клинической практики. Так, анализ, выполненный в США [8], включал данные о больных с ФП из четырех баз данных (MarketScan, PharMetrics, Optum и Humana). Исследователи отбирали пациентов, которым апиксабан или варфарин назначались с 01.01.2013 по 30.09.2015. В целом в исследование были включены 76 940 пациентов (38 470 в группе апиксабана и 38 470 в группе варфарина), и к настоящему моменту оно является крупнейшим ретроспективным анализом, проведенным в реальной клинической практике. Основные характеристики пациентов в сравниваемых группах были сопоставимы (средний возраст – 71 ± 12 лет; среднее значение по шкале CHA₂DS₂-VASc – $3,2 \pm 1,7$, по шкале HAS-BLED – $2,6 \pm 1,3$). Частота перенесенных инсультов и транзиторных ишемических атак (ТИА), указания на эпизоды кровоточивости в анамнезе и распространенность основных сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность) также были сопоставимы в данных группах пациентов. В сравнении с популяцией РКИ ARISTOTLE в этом исследовании из реальной клинической практики риск развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS₂ и данные по анамнезу кровоточивости были схожими, при этом доля пациентов ≥ 75 лет была больше, так же как и доля женщин. Стандартная доза апиксабана (5,0 мг) была назначена 83,0% пациентов, сниженная (2,5 мг) – 17,0% больных.

Согласно результатам, полученным на основании статистической обработки полученного материала, частота тромбоэмболических осложнений составила 2,3 и 3,5 на 100 пациенто-лет для апиксабана и варфарина соответственно. В течение одного года с момента начала лечения частота инсультов и системных эмболий в группе апиксабана была, в сравнении с варфарином, достоверно ниже – на 33% [относительный риск (ОР) = 0,67; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,59–0,76; $p < 0,001$]. Частота больших кровотечений для апиксабана и варфарина со-

ставила 4,5 и 7,5 на 100 пациенто-лет соответственно. Все показатели, характеризующие частоту возникновения кровотоочивости различной локализации, также были достоверно ниже на фоне использования апиксабана: частота больших кровотоочений – на 40% (ОР=0,60; 95% ДИ 0,54–0,65; $p<0,001$), внутрочерепных кровотоочений – на 36% (ОР0,64; 95% ДИ 0,50–0,80; $p<0,001$), кровотоочений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – на 38% (ОР=0,62; 95% ДИ 0,55–0,71; $p<0,001$), кровотоочений другой локализации – на 43% (ОР=0,57; 95% ДИ 0,50–0,65; $p<0,001$). Сходные результаты по эффективности и безопасности апиксабана и варфарина были получены и при анализе каждой из баз данных (MarketScan, PharMetrics, Optum и Humana) по отдельности, а также в подгруппах, выделенных в зависимости от назначенной дозы апиксабана, возраста пациентов, риска тромбоземболических или геморрагических осложнений в соответствии со стратификацией по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED.

Таким образом, результаты этого наблюдательного ретроспективного исследования подтвердили глобальные выводы РКИ ARISTOTLE о преимуществах апиксабана перед варфарином по эффективности и безопасности. Однако обращают на себя внимание данные, свидетельствующие о снижении частоты желудочно-кишечных кровотоочений на 38% в группе апиксабана, в то время как в исследовании III фазы ARISTOTLE эти показатели в группах лечения апиксабаном и варфарином были сопоставимыми. Было ли это преимущество, установленное в реальной клинической практике, случайной находкой или отражением закономерности? С этой точки зрения интерес представляют результаты еще одного большого популяционного исследования, целенаправленно оценивавшего такой показатель безопасности, как кровотоочения из ЖКТ на фоне применения различных ПОАК.

N.S. Abraham и соавт. (2017) изучали в сравнительном аспекте безопасность различных ПОАК в отношении развития желудочно-кишечных кровотоочений и связь частоты последних с возрастом пациентов. По дизайну исследование было ретроспективным и содержало данные электронных баз OptumLabsDataWarehouse и MedicareAdvantage (США) [9]. Всего в анализ были включены 43 303 пациента с неклапанной ФП, которые получали ПОАК с целью профилактики инсультов и системных эмболий с 01.10.2010 по 28.02.2015. Эдоксабан за указанный период назначался крайне редко и, в итоге, был исключен из анализа. Всего было сформировано три когорты больных в зависимости от назначенного врачом лекарственного препарата (дабигатран, ривароксабан или апиксабан). В целом было проведено сравнение частоты развития желудочно-кишечных кровотоочений на фоне использования ривароксабана и дабигатрана у 31 574 пациентов; апиксабана и дабигатрана – у 13 084 больных; апиксабана и ривароксабана – у 13 130 пациентов.

Основные параметры, характеризующие пациентов (пол, возраст, раса, коморбидность, риск тромбоземболических и геморрагических осложнений), были сопоставимы в анализируемых когортах лечения. Согласно

полученным результатам, апиксабан имел наиболее благоприятный профиль в отношении риска развития кровотоочений из ЖКТ. Так, в сравнении с дабигатраном ОР их возникновения составил 0,39 при 95% ДИ 0,27–0,58 ($p<0,001$), а при сопоставлении с ривароксабаном – ОР достигал 0,33 при ДИ 0,22–0,49 ($p<0,001$). Во всех группах лечения частота развития кровотоочений из ЖКТ у пожилых пациентов (≥ 75 лет) была выше, чем у молодых, при этом апиксабан ассоциировался с более низким риском развития ЖК-кровотоочений у пациентов данной возрастной группы в сравнении с дабигатраном (ОР=0,45; 95% ДИ 0,29–0,71; $p<0,001$) или ривароксабаном (ОР=0,39; 95% ДИ 0,25–0,61; $p<0,001$). Среднее время возникновения ЖК-кровотоочения составило <90 сут от момента начала терапии для апиксабана и ривароксабана и <120 сут для дабигатрана.

Несмотря на статистическую достоверность основных результатов, при обсуждении полученных данных авторы указывают на то, что ретроспективный дизайн выполненного ими исследования сопровождался определенными ограничениями: архивные данные, использовавшиеся при формировании когорт лечения, могли содержать неточности; на основании параметров, внесенных в базы данных, не представлялось возможным достоверно оценить исходный риск возникновения кровотоочения из ЖКТ. Кроме того, у исследователей не было возможности контролировать безрецептурное использование ацетилсалициловой кислоты, нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов протонного насоса. Все эти ограничения, согласно заключению авторов, потенциально могли сопровождаться возникновением систематической ошибки.

Тем не менее полученные результаты представляют несомненный интерес и позволяют предположить определенные преимущества апиксабана по частоте развития кровотоочений из ЖКТ в сравнении с другими ПОАК, в том числе у пожилых пациентов. Тем не менее, практическим врачам необходимо помнить, что, согласно действующей инструкции по применению апиксабана, у пациентов 80 лет и старше требуется снижение стандартной дозы (5 мг 2 раза в сутки) до 2,5 мг 2 раза в сутки, если масса тела менее 60 кг и/или у него есть нарушение фильтрационной функции почек (уровень креатинина $\geq 1,5$ мг/дл, или $\geq 132,68$ мкмоль/л).

Лечение пациентов старших возрастных групп требует от врача учета множества различных факторов – характера сопутствующей патологии; одновременного приема нескольких лекарственных препаратов, которые могут как потенцировать, так и ингибировать действие друг друга; функциональной сохранности печени и почек, участвующих в метаболизме медикаментозных средств. Согласно данным Канадского института здоровья (2012), мужчины и женщины, достигшие возраста 65 лет и старше, принимают пять или более препаратов в 44% и 57% случаев соответственно, а в 12% случаев – 10 и более препаратов [10]. У пожилых пациентов весьма вероятным является развитие когнитивных нарушений, которые оказывают влияние на приверженность к лечению и, следовательно,

но, эффективность и безопасность проводимой терапии. Именно поэтому у них проблемы безопасности антикоагулянтной терапии являются приоритетными.

В последнее время гериатрическая медицина быстро развивается как самостоятельная дисциплина. Это связано со значительным увеличением ожидаемой продолжительности жизни. Согласно докладу Генерального секретаря ООН «Изменение возрастной структуры населения и устойчивое развитие» (апрель 2017 г.), в Европе к 2015 г. люди в возрасте 65 лет и старше составляли 18% населения [11]. Жители стран Северной Америки на настоящий момент несколько моложе: там этот показатель составил 15%. «Демографические прогнозы на ближайшие несколько десятилетий свидетельствуют о том, что положение в этих двух регионах не изменится: доля пожилых людей в 2050 году предположительно составит около 23% в Северной Америке и 28% в Европе», – отмечается в докладе Генерального секретаря ООН.

Учитывая современные демографические тенденции, профессиональные сообщества многих стран стали разрабатывать стратегии для более безопасного назначения лекарств у пожилых пациентов. Например, в Германии в 2008 г. была предложена система FORTA (FitFORTTheAged), которая в настоящее время объединяет экспертов международного уровня, предлагающих определенные принципы проведения лекарственной терапии в зависимости от возраста пациентов. Целью системы FORTA является индивидуализация лечения на основании клинических характеристик больного с учетом возможных ошибок при использовании лекарственных средств, наиболее часто назначаемых пожилым пациентам [12, 13]. В зависимости от того, насколько тот или иной препарат подходит для применения у пожилых, выделено несколько классов [14].

Класс А (A-bsolutely) – обязательный (рекомендуемый) препарат, четкое преимущество при определении соотношения эффективность/безопасность является доказанным у пожилых пациентов при данном показании.

Класс В (B-eneficial) – препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности.

Класс С (C-areful) – препараты с сомнительным профилем эффективности/безопасности, их следует избегать или исключать из листа назначения при наличии слишком большого числа лекарств из-за отсутствия преимуществ или возможных побочных эффектов; рекомендовано рассмотреть/найти альтернативу.

Класс D (D-on't) – препараты, назначения которых следует избегать у пожилых, в первую очередь исключать из листа назначений, рассмотреть/найти альтернативу.

Недавно к списку препаратов, часто назначаемых у пожилых лиц, были добавлены антикоагулянты, включение которых было обусловлено не только их широким применением, но и потенциальной опасностью. Основные положения особенностей применения анти-

коагулянтов представлены в консенсусном документе ОАС-FORTA 2016 [15]:

- целесообразность длительного применения антикоагулянтов в пожилом возрасте при ФП до сих пор окончательно не определена;
- используя структурированный всесторонний поиск литературы и метод Дельфи (Delphi), междисциплинарная группа экспертов оценила возможность применения пероральных антикоагулянтов для долгосрочного лечения при ФП у пожилых людей в отношении эффективности, переносимости и безопасности;
- у пожилых людей прямые пероральные антикоагулянты и варфарин считаются полезными или очень полезными, в то время как используемые в некоторых регионах старые антагонисты витамина К следует использовать с осторожностью, поскольку отсутствует доказанное обоснование их применения;
- доказательная база для применения препаратов этой группы у пожилых людей в отношении гериатрических синдромов очень ограничена.

Учитывая вышеизложенное, совет, включавший 10 экспертов, рассмотрел доступные данные по эффективности и безопасности восьми оральных антикоагулянтов, использующихся в Европе, и принял документ, в котором присвоил каждому из препаратов тот или иной класс FORTA в соответствии с рассмотренной информацией (см. таблицу).

Согласно мнению экспертов, у пожилых пациентов следует избегать назначения таких представителей антагонистов витамина К, как фенпрокумон (применяется только в Германии), флюиндион и аценокумарол (используются в основном во Франции). Эти препараты вошли в класс FORTA-C, и эксперты рекомендовали пересмотреть отношение к их использованию у пожилых людей вследствие отсутствия исследований, соответствующих требованиям современной доказательной медицины. Варфарин и все ПОАК были классифицированы как полезные или очень полезные для пожилых пациентов (классы FORTA-A или -B). Согласно мнению экспертов, участвовавших в принятии решения, аписабан имеет наилучший профиль безопасности среди всех ПОАК. Однако в за-

Класс FORTA для пероральных антикоагулянтов у пожилых при ФП

Препарат	Класс FORTA
Аценокумарол	C
Флюиндион	C
Фенпрокумон	C
Варфарин	B
Дабигатран низкая доза	B
Дабигатран высокая доза	B
Эдоксабан высокая доза	(A) B
Ривароксабан	B
Аписабан	A

ключение авторы упоминают о том, что между классами FORTA-A и FORTA-B нет четко установленных различий по преимуществам и недостаткам препаратов.

Таким образом, в настоящее время продолжается активное изучение эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с ФП в реальной клинической практике. Несмотря на определенные ограничения, ретроспективные наблюдательные исследования расширяют наши представления о возможности использования данных препаратов в реальной популяции

больных с ФП, а также в отдельных группах пациентов. Консенсусный документ OAC-FORTA 2016, разработанный советом экспертов и классифицирующий ПОАК по степени необходимости их использования у пожилых пациентов, считает апиксабан наиболее безопасным у пожилых среди всех ПОАК. Представляется целесообразным проведение проспективных наблюдательных исследований, дизайн которых будет соответствовать принципам современной доказательной медицины с целью оценки эффективности и безопасности ПОАК в реальной клинической практике.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

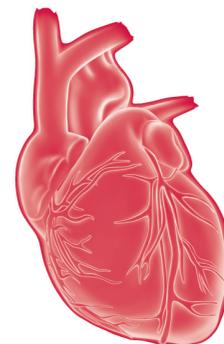
Павлова Татьяна Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Дупляков Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, и.о. главного врача ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: duplyakov@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Colilla S., Crow A., Petkun W. et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population // *Am. J. Cardiol.* 2013. Vol. 112. P. 1142–1147.
2. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke.* 1991. Vol. 22. P. 983–988.
3. 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. Vol. 146. P. 857–867.
4. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. P. 981–992.
5. Bristol-Meyers Squibb Company and Pfizer Inc. Eliquis (apixaban) U. S. Full Prescribing Information. URL: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf. (date of access: 29.01.2017)
6. Бубнова М.Г., Бутина Е.К., Выгодин В.А. и др. Основы доказательной медицины. М., 2010. 130 с.
7. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика. М., 2012. 242 с.
8. Li X.S., Deitelzweig S., Keshishian A., Hamilton M. et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in «real-world» clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients // *Thromb. Haemost.* 2017. Vol. 117, N 6. P. 1072–1082.
9. Abraham N.S., Noseworthy P.A., Yao X., Sangaralingham L.R. et al. Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: a Large Population-Based Study // *Gastroenterology.* 2017. Vol. 152, N 5. P. 1014–1022.
10. Canadian Institute for Health Information. Drug Use among Seniors on Public Drug Programs in Canada, 2012; revised 2014. Ottawa : CIHI, 2014.
11. Доклад ООН об изменении возрастной структуры мирового населения. URL: <http://www.unrussia.ru/ru/un-in-russia>.
12. Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA) [in German] // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2008. Vol. 133. P. 2289–2291.
13. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009. Vol. 57. P. 560–561.
14. Kuhn-Thiel A.M., Weis C., Wehling M. FORTA authors/expert panel members. Consensus validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly // *Drugs Aging.* 2014. Vol. 31, N 2. P. 131–140. doi: 10.1007/s40266-013-0146-0.
15. Wehling M., Collins R., Gil V.M., Hanon O. et al. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people. Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016) // *Drugs Aging.* 2017 May 10. doi: 10.1007/s40266-017-0466-6.



Возможности кандесартана в лечении артериальной гипертензии

Павлова Т.В.^{1,2}

¹ ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

В данной статье рассмотрен один из наиболее актуальных факторов риска развития и прогрессирования болезней сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия (АГ). Подробно описан ее патогенез и история лечения с позиций доказательной медицины, представленной в виде обзора результатов наиболее значимых клинических исследований. Общий вывод заключается в том, что применение препаратов, блокирующих деятельность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, позволяет улучшить прогноз пациентов с АГ, улучшая показатели их выживаемости.

Ключевые слова:

кандесартан, артериальная гипертензия, лечение, патогенез, блокаторы деятельности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Possibilities of candesartan in the treatment of arterial hypertension

Pavlova T.V.^{1,2}

¹ Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary

² Samara State Medical University

In the article one of the most important risk factors for cardiovascular system diseases development and progression is considered: arterial hypertension (AH). Its pathogenesis and history of treatment from the perspective of evidence-based medicine (which are represented in form of the most significant clinical trials review) are described in detail. General conclusion is that renin-angiotensin-aldosterone system blockers administration improve prognosis of patients with AH, and improve their survival rates.

Keywords:

candesartan, arterial hypertension, treatment, pathogenesis, renin-angiotensin-aldosterone system blockers

Осложнения, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, – основная причина смертности населения во всем мире. Одним из ключевых факторов риска развития и прогрессирования болезней сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертензия (АГ), которая в настоящее время характеризуется высокой распространенностью. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2013), АГ диагностируется не менее чем у 1 млрд человек в мире, а к 2025 г. прогнозируется дальнейшее увеличение числа людей, страдающих повышенным уровнем артериального давления (АД), – до 1,5 млрд [1]. Увеличение частоты АГ обусловлено демографическим старением населения и широким распространением таких поведенческих факторов риска, как нездоровое питание, гиподинамия, избыточная масса тела и хроническое стрессовое состояние. Осложнения АГ являются причиной около 9,4 млн смертельных случаев в мире ежегодно [2].

В Российской Федерации, согласно данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, доля лиц с АГ достигает 48% среди мужчин и 40% среди женщин [3]. При этом только 69,5% больных АГ принимают гипотензивные препараты и лишь 23,2% из них поддерживают уровень АД в целевом диапазоне. В настоящее время доказано, что ранняя диагностика, адекватное лечение и надлежащий контроль АГ обеспечивают снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также сопровождаются экономической выгодой для системы здравоохранения страны. Снижение систолического АД всего на 2 мм рт.ст. приводит к уменьшению смертности от ишемической болезни сердца на 7%, от мозгового инсульта – на 10%, в то время как лечение осложнений АГ зачастую сопряжено с необходимостью выполнения дорогостоящих вмешательств (коронарная реваскуляризация, операции на сонных артериях, диализ), которые наносят значительный урон бюджету любой страны. Именно поэ-

тому в настоящее время пристальное внимание уделяется подбору адекватной гипотензивной терапии, основанной на современных данных доказательной медицины.

В патогенезе АГ основную роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Ее основной субстрат – ангиотензиноген – образуется в печени. Затем под влиянием ренина ангиотензиноген в кровотоке расщепляется до ангиотензина I (АТ I), а тот в свою очередь под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) трансформируется в ангиотензин II (АТ II) [4, 5].

Ангиотензин II как ключевой гормон РААС воздействует на специфические рецепторы, оказывая различные физиологические и патофизиологические эффекты. К настоящему времени наиболее изучено его действие, связанное с активацией ангиотензиновых рецепторов к АТ II 1-го типа (АТ₁-рецепторов), расположенных в сердце и сосудах (вазоконстрикция, повышение АД и сократимости миокарда, гипертрофия сосудистой стенки и миокарда), почках (канальцевая реабсорбция натрия, подавление синтеза ренина). Стимуляция АТ₁-рецепторов сопровождается активацией симпатoadреналовой системы и увеличением секреции альдостерона в коре надпочечников [4–6], а также опосредует эффекты АТ II в отношении клеточного роста, пролиферации, воспалительного ответа и оксидативного стресса [5].

Исследования M.I. Phillips (1999) и S.A. Atlas (2007) позволили выделить компоненты РААС из циркулирующей крови и из различных тканей организма, что привело к формированию концепции о РААС как о двухкомпонентной системе, состоящей из циркулирующего и тканевого звеньев [5, 7]. Циркулирующее звено РААС обеспечивает кратковременный контроль сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза при острых состояниях: гипертоническом кризе, острой сердечной недостаточности, – за счет практически мгновенных эффектов (вазоконстрикция, повышение АД, задержка жидкости, активация гликогенолиза и т.д.). Локальная (тканевая) РААС, представленная в органах-мишенях (сердце, почки, головной мозг, сосуды), – это система длительного регулирования, обеспечивающая медленное тоническое действие на структуру и функции органов. Именно локальная РААС, компоненты которой вовлечены в процессы клеточного роста, пролиферации, апоптоза, перекисного окисления липидов, секреции гормонов, а также обладают провоспалительными и профибротическими свойствами, ответственна за развитие органных поражений. Хроническая активация локальной РААС стимулирует процессы ремоделирования органов и тканей.

Пролиферативные процессы в миокарде сопровождаются развитием фиброза миокарда и гибелью кардиомиоцитов, ремоделированием сердца с развитием симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5]. В почках хроническая активация локальной РААС приводит к дисфункции эндотелия клубочковых капилляров и нарушению проницаемости их стенки, уменьшению площади фильтрационной поверхности, прогрессирующему снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развитию хронической болезни почек [4–6]. В пече-

ни гиперактивация тканевой РААС вызывает развитие и прогрессирование фиброза [8–10]. В головном мозге АТ II стимулирует гипертрофию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, приводя к ремоделированию сосудов и нарушению эндотелий-зависимого расслабления. Кроме того, компоненты РААС оказывают действие и на такие структуры мозга, как паутинная оболочка, гипоталамические паравентрикулярные ядра, ядра автономной нервной системы [11]. Все эти факторы способствуют прогрессированию цереброваскулярных заболеваний у пациентов с АГ.

Таким образом, в настоящее время доказано, что возникновение и прогрессирование АГ, сосудистое и органное ремоделирование с развитием необратимых системных повреждений и терминальных клинических состояний непосредственно связаны с гиперактивацией циркулирующего и тканевого звеньев РААС [11–13].

Открытие этих патогенетических механизмов послужило обоснованием поиска фармакологических препаратов, способных блокировать гиперактивацию РААС, а уменьшить ее активность можно либо подавлением синтеза АТ II, либо блокадой АТ₁-рецепторов к АТ II. Современную терапевтическую практику невозможно представить без применения блокаторов РААС – ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторов АТ₁-рецепторов к АТ II (БРА II). Именно эти средства за последние десятилетия позволили улучшить прогноз и увеличить продолжительность жизни пациентов за счет влияния на различные этапы сердечно-сосудистого континуума. В настоящее время препараты данного класса рассматриваются как базовые в рекомендациях по лечению большинства сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ.

Эра медикаментозной блокады РААС началась в 1980 г., когда Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) одобрило применение первого иАПФ каптоприла для лечения АГ. Механизм действия иАПФ заключается в конкурентной блокаде АПФ, и, соответственно, подавлении конверсии АТ I в АТ II со снижением циркулирующих в плазме крови и локальных уровней АТ II. Ингибиторы АПФ снижают секрецию альдостерона и вазопрессина, а также уменьшают степень активации симпатической нервной системы. Однако общее снижение уровня АТ II приводит к отсутствию стимуляции АТ-рецепторов к АТ II 2-го типа (АТ₂-рецепторы), в то время как исследования последних лет показывают, что стимуляция АТ₂-рецепторов сопровождается вазодилатацией, ингибированием клеточного роста, в том числе подавлением пролиферации клеток (эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов и др.), торможением гипертрофии кардиомиоцитов. Кроме того, стимулируя образование брадикинина, иАПФ повышают активность кининовой системы, вследствие чего при их приеме появляются такие нежелательные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек.

Класс препаратов БРА II блокирует АТ₁-рецепторы, поэтому эффекты АТ II нивелируются независимо от источника или пути его синтеза. Гипотензивное действие

БРА II в первую очередь связано с подавлением сосудосуживающего действия АТ II, реализуемого через рецепторы стенок кровеносных сосудов. Кроме того, блокада АТ₁-рецепторов к АТ II приводит к снижению секреции альдостерона, уменьшению реабсорбции натрия и воды в проксимальном сегменте почечных канальцев. БРА II блокируют только АТ₁-рецепторы при сохранении способности циркулирующего АТ II взаимодействовать с АТ₂-рецепторами, что сопровождается вазодилатацией, антипролиферацией и способствует дополнительным органопротективным эффектам, а следовательно, тормозит прогрессирование заболевания. Более того, селективное воздействие на АТ₁-рецепторы сочетается с сохранением метаболизма брадикинина, что позволяет избежать побочных реакций, свойственных иАПФ (кашель, крапивница, аллергические отеки), вследствие чего БРА II переносятся значительно лучше.

Первый представитель класса БРА II лозартан был синтезирован в 1995 г. Это открыло новый этап в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. По мере более глубокого изучения эффектов БРА II расширялись показания для их назначения. Так, если в 2001 г. БРА II рассматривались как альтернатива иАПФ при их непереносимости для лечения АГ, уже в 2003 г. в совместных рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов (ESC) и Европейского общества гипертензии (ESH) роль БРА II существенно возросла: их рекомендовали для лечения АГ у пациентов с нефропатией при сахарном диабете типа 2, микроальбуминурией/протеинурией, гипертрофией миокарда левого желудочка, а также дискутировался вопрос о пользе их применения при ХСН. В 2005 г. БРА II были включены в рекомендации по лечению ХСН.

Таким образом, на основании результатов крупных клинических исследований можно утверждать о наличии у всех представителей БРА II общих классовых эффектов, главным из них является стабильный и длительный контроль АД. Кроме того, в целом ряде исследований были получены дополнительные АД-независимые органопротективные эффекты сартанов: кардиопротекция (LIFE, JIKEI-HEART), нефро- (IRMA II, IDNT, MARVAL, RENAAL, DETAIL) и нейропротекция (MOSES, ACCESS), улучшение гликемического контроля (VALUE, LIFE, ALPINE, NAVIGATOR). Однако необходимо помнить, что сартаны каждого поколения имеют свои особенности, фармакокинетические (биодоступность, распределение, период полувыведения) и фармакодинамические (сродство к ангиотензиновым рецепторам 1-го и 2-го типа, обратимость и конкурентность их связывания), что обуславливает особенности клинических эффектов, свойственные каждому представителю БРА II [14].

Одним из наиболее изученных БРА II является кандесартан, синтезированный в начале 1990-х гг. Кандесартана циклосетил – это пролекарство. При всасывании из желудочно-кишечного тракта он гидролизуется в организме до активного вещества кандесартана, механизм действия которого заключается в селективной блокаде АТ₁-рецепторов к АТ II, что приводит к нейтрализации сосудосуживающих и альдостерон-секретирующих эф-

фектов АТ II. Абсолютная биодоступность кандесартана циклосетила при приеме внутрь составляет 42%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается на протяжении 3–4 ч. При повышении дозы в диапазоне 2–32 мг концентрация кандесартана в плазме крови пропорционально возрастает. Кандесартан метаболизируется в печени (20–30%) при участии цитохрома P 450 с образованием неактивного метаболита, который в неизменном виде выводится с мочой (33%) и желчью (67%). После однократного приема препарата >90% дозы экскретируется на протяжении 72 ч.

Кандесартан имеет некоторые особенности, выделяющие его среди всех представителей класса БРА II. По химической структуре кандесартана циклосетил, так же, как и лозартан, является бифениловым производным тетразола, однако его липофильность выше, что способствует более легкой проникаемости в ткани и, следовательно, более выраженной блокаде не только циркулирующей, но и локальных РААС. Кандесартан является высокоселективным и мощным блокатором АТ₁-рецепторов длительного действия, что объясняется наличием карбоксильной группы в положении 7 бензимидазольного кольца и наличием 4 локусов связывания с АТ₁-рецепторами. Показатель АТ₁-селективности у кандесартана превышает 10 000:1, что больше, чем у лозартана (1000:1), телмисартана (3000:1) и ирбесартана (>1000:1). Даже избыточное количество АТ II не может вытеснить кандесартан из связи с АТ₁-рецепторами [15, 16]. Такой тип связи с рецептором получил название непреодолимой блокады.

Медленная диссоциация кандесартана из связи с рецепторами способствует его накоплению в среде и повторному связыванию с АТ₁-рецепторами. По способности вытеснять АТ II из связи с АТ₁-рецепторами человека кандесартан превосходит другие БРА. Установлено, что сродство кандесартана к АТ₁-рецепторам примерно в 80 раз выше, чем у лозартана [17, 18], а диссоциация полувыведения из АТ₁-рецепторов составляет 152 мин для кандесартана и 5 мин для лозартана [19]. При этом сила вытеснения АТ II у разных представителей БРА убывает в такой последовательности: кандесартан > ирбесартан > лозартан [20].

Наибольшая доказательная база для оценки влияния кандесартана на прогноз пациентов с АГ была получена в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании SCOPE [21], в которое было включено 4937 пациентов преклонного возраста (70–89 лет) с умеренной АГ (160–179/90–99 мм рт.ст.). Срок наблюдения составлял 3–5 лет.

Задачи исследования: были сформулированы следующим образом: 1) определить эффективность лечения АГ в преклонном возрасте блокатором АТ₁-рецепторов АТ II кандесартаном (8–16 мг) по сравнению с плацебо; 2) установить, обеспечивает ли снижение АД у больных преклонного возраста преимущества в сохранении ментальных функций.

Согласно полученным результатам, на фоне приема кандесартана по сравнению с плацебо было установлено достоверное снижение частоты нефатальных инсуль-

тов (на 28%, $p=0,041$). Разница в уровне достигнутого АД между группами составляла 3,2/1,6 мм рт.ст. ($p<0,001$). В исследовании не выявлена достоверная разница между группами по частоте возникновения инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти. При лечении кандесартаном достоверно реже возникала необходимость в отмене препарата из-за появления побочных эффектов или плохой переносимости. Анализ подгруппы больных, дополнительно не принимавших других антигипертензивных лекарств, показал уменьшение частоты возникновения основных сердечно-сосудистых осложнений на 32% ($p=0,01$).

При решении второй задачи исследования достоверного различия в частоте развития когнитивных осложнений и деменции между группами не выявлено. Анализ подгруппы больных с изначально сниженным уровнем ментальных функций (от 24 до 28 по шкале MMSE) показал более достоверное сохранение ментальных функций при применении кандесартана. Анализ стандартизированных показателей качества жизни выявил, что соответствующее качество жизни на протяжении всего исследования удовлетворительно поддерживалось в обеих группах с некоторым преимуществом при лечении кандесартаном. Таким образом, полученные результаты показали эффективность и безопасность кандесартана в лечении АГ у больных преклонного возраста.

Одно из преимуществ кандесартана, имеющее принципиальное значение в лечении пациентов с АГ, – длительность его антигипертензивного действия, что особенно важно в условиях реальной клинической практики, так как пациенты зачастую забывают принять очередную дозу препарата. В. Weisser и соавт. (2005) изучали длительность антигипертензивного действия препарата в дозе 8 и 16 мг/сут в качестве монотерапии и в сочетании с 12,5 мг гидрохлортиазида [22]. Исследование остаточного действия проводилось на фоне 48-часового перерыва в приеме препарата с использованием суточного мониторинга АД. Полученные результаты показали, что такой длительный пропуск не сопровождался значимым повышением уровня АД через 48 ч после последнего приема дозы кандесартана, что может быть объяснено данными о времени диссоциации различных БРА II с рецепторами, их аффинностью и периодом полувыведения, представленными J.M. Mallion, J.P. Badguet (2000), G. Vauquelin и соавт. (2006), I. van Liefde, G. Vauquelin (2009) [20, 23, 24]. Перечисленные исследования показали, что доля заблокированных AT_1 -рецепторов после 48-часового отсутствия приема различных БРА значительно варьирует: для кандесартана она была максималь-

ной и составила 69%, в то время как для телмисартана – 42,1%, для олмесартана – 18,2%, а для валсартана – 8,6%.

Антигипертензивное действие кандесартана было изучено в большом количестве клинических исследований различного дизайна. M. Shimizu и соавт. (2012) установили способность препарата эффективно контролировать уровень АД в ночные часы, проанализировав эффективность терапии препаратом в дозе 8 мг у 254 пациентов [25]. Авторы установили, что такой режим приема приводит к достоверному снижению АД в ночные часы и коррелирующему с ним уровню мозгового натрийуретического пептида. При этом было отмечено, что ночное АД снижалось в одинаковой степени при назначении кандесартана как в утренние, так и в ночные часы.

В открытом исследовании S. Minatoguchi и соавт. (2013) оценивали влияние кандесартана на утренний подъем АД [26]. Препарат назначали больным, у которых в течение дня значения АД были в пределах нормы, однако в утренние часы отмечалось их повышение до 135 и 85 мм рт.ст. и выше. Было сформировано 2 группы лечения: кандесартаном и амлодипином. Если пациент до исследования принимал другой представитель БРА II, его переводили на терапию кандесартаном. Полученные результаты показали, что кандесартан предотвращал раннее утреннее повышение АД более эффективно, чем амлодипин или другие БРА II. Кроме того, было установлено, что на фоне лечения кандесартаном отмечалась тенденция к снижению частоты сердечных сокращений.

Таким образом, длительное и стабильное удержание гипотензивного эффекта, являющееся важной отличительной чертой кандесартана, предотвращает перепады уровня АД в течение суток, не только улучшая качество жизни пациентов с АГ, но и значимо влияя на прогноз их жизни вследствие снижения количества сердечно-сосудистых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

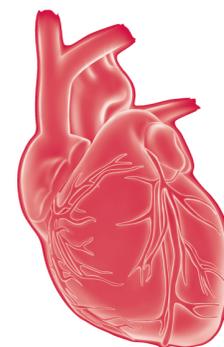
Хроническая активация РААС вызывает возникновение и прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы. Применение препаратов, блокирующих деятельность РААС, позволяет улучшить прогноз пациентов с АГ. Особенности строения молекулы кандесартана обуславливают определенные фармакокинетические и фармакодинамические свойства, позволяя длительно удерживать гипотензивный эффект, независимо от времени суток, предотвращая поражение органов-мишеней и улучшая выживаемость пациентов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Павлова Татьяна Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Телефон: (846) 373-70-64

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Глобальное резюме по гипертонии. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/5/WHO_DCO_WHD_2013.2_rus.pdf?ua=1.
2. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., Danaei G. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. 2012. Vol. 380 (9859). P. 2224–2260.
3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. результаты исследования ЭССЕ-РФ // *Кардиоваскуляр. тер. и профилактика*. 2014. Vol. 13 (6). С. 4–11.
4. Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems // *Physiol Rev*. 2006. Vol. 86 (3). P. 747–803.
5. Atlas S.A. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition // *J. Manag. Care Pharm*. 2007. Vol. 13 (8 Suppl. B). P. 9–20.
6. Carey R.M., Siragy H.M. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation // *Endocr. Rev*. 2003. Vol. 24 (3). P. 261–271.
7. Phillips M.I., Schmidt-Ott K.M. The Discovery of Renin 100 Years Ago // *News Physiol Sci*. 1999. Vol. 14. P. 271–274.
8. Bataller R., Ginés P., Arroyo V., Rodés J. Hepatorenal syndrome // *Clin Liver Dis*. 2000. Vol. 4 (2). P. 487–507.
9. Warner F.J., Lubel J.S., McCaughan G.W., Angus P.W. Liver fibrosis: a balance of ACEs? // *Clin. Sci (Lond)*. 2007. Vol. 113 (3). P. 109–118.
10. Pereira R.M., dos Santos R.A., da Costa Dias F.L. et al. Renin-angiotensin system in the pathogenesis of liver fibrosis // *World J. Gastroenterol*. 2009. Vol. 15 (21). P. 2579–2586.
11. Kobori H., Nangaku M., Navar L.G., Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease // *Pharmacol Rev*. 2007. Vol. 59 (3). P. 251–287.
12. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // *Circulation*. 2006. Vol. 114 (25). P. 2850–2870.
13. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions // *Circulation*. 2006. Vol. 114 (25). P. 2871–2891.
14. Verdecchia P., Angeli F., Repaci S. et al. Comparative assessment of angiotensin receptor blockers in different clinical settings // *Vasc. Health Risk Manag*. 2009; Vol. 5: P. 939–948.
15. Inada Y., Ojima M., Kanagawa R. et al. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil – possible mechanisms of long-term antihypertensive action // *J. Hum. Hypertens*. 1999. Vol. 13 (Suppl. 1). P. S75–S80.
16. McClellan K.J., Goa K.L. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension // *Drugs*. 1998. Vol. 56. P. 847–869.
17. Abrahamsson T., Karp L., Brabdl-Eliasson II. et al. Candesartan causes long-last antagonism of angiotensin II receptor-mediated contractile effects in isolated vascular preparations: a comparison with irbesartan, losartan and its active metabolite (EXP-3174) // *Blood Pressure*. 2000. Vol. 9. P. 1–52.
18. Linger T. Differences among angiotensin II type 1 receptor blockers: characterization of candesartan cilexetil // *Blood Pressure*. 2000. Vol. 9 (Suppl. 1). P. 14–18.
19. Vanderheyden P.M.L., Fierens F.L.P., De Backer J.P., Vauquelin G. Reversible and syntopic interaction between angiotensin receptor antagonists on Chinese hamster ovary cells expressing human angiotensin II type I receptors // *Biochem. Pharmacol*. 2000. Vol. 59. P. 927–935.
20. van Liefde I., Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism // *Mol. Cell Endocrinol*. 2009. Vol. 302 (2). P. 237–243.
21. Lithell H., Hansson L., Skoog I., Elmfeldt D., Hofman A., Olofsson B., Trenkwalder P., Zanchetti A. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // *J. Hypertens*. 2003. Vol. 21. P. 875–886.
22. Weisser B., Gerwe M., Braun M., Funken C. Investigations of the antihypertensive long-term action of candesartan cilexetil in different dosages under the influence of therapy-free intervals // *Arzneimittelforschung*. 2005. Vol. 55 (9). P. 505–513.
23. Mallion J.M., Badguet J.P. Putting the efficacy of candesartan cilexetil into perspective: a review of new comparative data // *J. Hum. Hypertens*. 2000. Vol. 14. Suppl. 2. P. S33–41.
24. Vauquelin G., Fierens F., van Liefde I. Long-lasting angiotensin type 1 receptor binding and protection by candesartan: comparison with other biphenyl-tetrazole sartans // *J. Hypertens. Suppl*. 2006. Vol. 24 (1). P. S23–30.
25. Shimizu M., Ishikawa J., Yano Y., Hoshida S., Eguchi K., Ishikawa S., Shimada K., Kario K. Association between asleep blood pressure and brain natriuretic peptide during antihypertensive treatment: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) study // *J. Hypertens*. 2012. Vol. 30 (5). P. 1015–21.
26. Minatoguchi S., Aoyama T., Kawai N., Iwasa M. et al. Comparative effect of candesartan and namlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate // *Blood Press*. 2013. Vol. 22. Suppl. 1. P. 29–37.



Анализ электрокардиограммы у пациента 75 лет с впервые выявленным синдромом Бругада

Шишкова А.В.

ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

В статье представлен клинический случай впервые выставленного диагноза «синдром Бругада» у возрастного пациента, поступившего с подозрением на острый коронарный синдром.

Ключевые слова:

синдром Бругада, фенокопия Бругада, внезапная сердечная смерть, острый коронарный синдром

Analysis of electrocardiogram of the patient 75 years old with newly diagnosed Brugada

Shishkova A. V.

Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary

The article presents a clinical case of first diagnosed Brugada syndrome, that an aged patient has. He was admitted with a suspected case of acute coronary syndrome.

Keywords:

Brugada syndrome, Brugada phenocopy, sudden cardiac death, acute coronary syndrome

Синдром Бругада (СБ) был описан в 1992 г. как новая клиническая форма, характеризующаяся типичным ЭКГ-паттерном: блокада правой ножки пучка Гиса и элевация сегмента ST в правых прекардиальных отведениях со склонностью к развитию фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти (ВСС) [1]. ЭКГ-картина СБ, которая транзиторно возникает на фоне лихорадки, интоксикации, электролитных изменений, вагусной стимуляции, ишемии и других причин была названа фенокопией Бругада (ФБ). При ФБ фармакологический тест будет отрицательным, а генетическое тестирование не подтвердит наличие мутаций, отвечающих за развитие СБ [2].

При анализе ЭКГ-критериев диагноз СБ выставляют у пациентов с документированной желудочковой тахикардией (полиморфная желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков, индуцирование вентрикулярной тахикардии при программированной электрической стимуляции), отягощенным семейным анамнезом (ВСС у родственников моложе 45 лет, исключая острый коронарный синдром, при наличии ЭКГ-паттерна СБ 1-го типа у родственников) либо с симптом-связанной аритмией (синкопальные состояния, ночная пароксизмальная одышка) [2, 3].

Распространенность СБ в западных странах составляет 1–2 случая на 10 000 человек, в Юго-Восточной Азии – 5 на 10 000 жителей. СБ является одной из ведущих причин

смерти у мужчин моложе 40 лет в этой части мира [4]. У мужчин СБ встречается в 8–10 раз чаще, чем у женщин [5].

Описаны более 80 мутаций, ответственных за развитие СБ. При семейной форме заболевания в 38% случаев выявлялась SCN5A-мутация, ускоряющая инактивацию натриевых каналов [6].

Выделяют 2 ЭКГ-типа СБ: coved type («купол») и saddle-back («седло»), включающий 2-й и 3-й типы, описанные ранее (рис. 1) [7].

МОРФОЛОГИЯ QRS-КОМПЛЕКСА

Табл. 1. Начальный подъем сегмента ST ≥ 2 мм, медленный спуск вогнуто или прямолинейно по отношению к изоэлектрической линии, отрицательный симметричный зубец T.

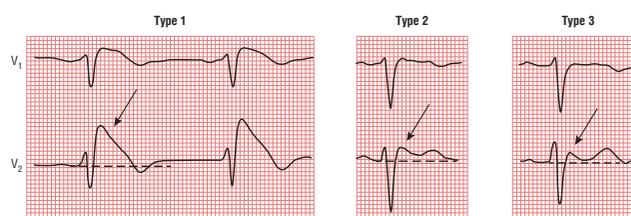


Рис. 1. ЭКГ-типы синдрома Бругада

Tun 2. Подъем зубца $r' \geq 2$ мм по отношению к изоэлектрической линии, который продолжается подъемом сегмента ST ($\geq 0,5$ мм), положительный зубец T в отведении V_2 , переменный в отведении V_1 .

Тип 1 (coved type) специфичен. При типе 2 (saddle-back type) зубец r' в отведениях V_1-V_2 требует диагностики с рядом других состояний и ЭКГ-изменений: неполная блокада правой ножки пучка Гиса, аритмогенная дисплазия правого желудочка, спортсмены, воронкообразная грудная клетка.

Дифференциальная диагностика ЭКГ-паттерна СБ от других состояний, связанных с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в покое, может быть довольно сложной даже для опытного кардиолога. Клинический анализ электрокардиограммы пациента старшей возрастной группы с впервые выявленным СБ приводим ниже.

Пациент Г., 75 лет, поступил в Самарский областной клинический кардиологический диспансер 04.04.2016 с жалобами на интенсивную жгучую боль за грудиной с иррадиацией в левую руку, которая возникла в покое, сопровождалась потливостью и чувством нехватки воздуха. Боли за грудиной ангинозного характера стали учащаться за 3 дня до настоящей госпитализации. 04.04.2016 произошел наиболее интенсивный эпизод боли. Пациент вызвал бригаду скорой помощи, и был доставлен в Самарский областной клинический кардиологический диспансер через 420 мин от начала клиники с направительным диагнозом «острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом сегмента ST ».

Из анамнеза известно о 2 госпитализациях по поводу инфаркта миокарда в 1992 и 1994 гг. Во время госпитализации в 1994 г. у пациента произошла остановка сердца. Боли за грудиной при физической нагрузке беспокоили в течение 8–10 лет. В течение 20 лет пациент отмечает повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт.ст.

Из семейного анамнеза известно, что один из его родных братьев умер в возрасте до 3 лет от инфекционного заболевания, у другого брата определялись изменения по ЭКГ, подобные изменениям у пациента (к сожалению, невозможно предоставить ЭКГ), отец умер от инфаркта миокарда после 60 лет. Дети пациента здоровы, об ЭКГ-изменениях у них не известно.

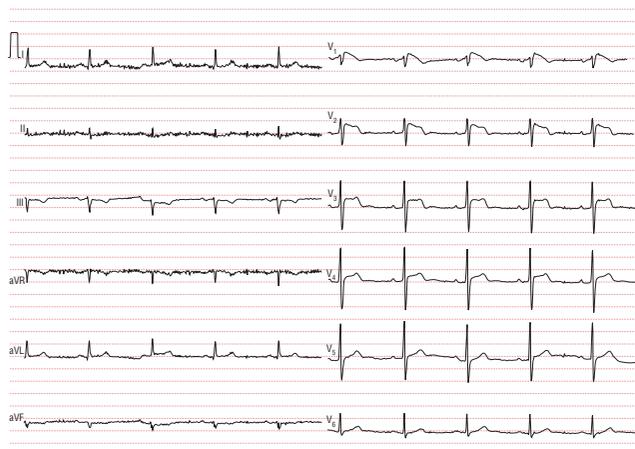


Рис. 2. Электрокардиограмма пациента Г. при поступлении

Объективные данные при поступлении: состояние средней степени тяжести. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 58 в мин. АД на обеих руках – 100/70 мм рт.ст. Печень перкуторно не увеличена, живот безболезненный, отеков нет. Изменения по ЭКГ при поступлении расценены как подъем сегмента ST в отведениях V_1-V_4 (рис. 2).

Выставлен диагноз «ОКС с подъемом сегмента ST », пациент направлен в рентгеноперационную для проведения коронарографии.

По данным коронарографии: осложненный стеноз (50%) в средней трети 2-го сегмента передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), в проксимальной трети 3-го сегмента ПМЖВ визуализируется протяженный мышечный мост со стенозированием в систолу до 75%; устьевой стеноз 90% 1-й и 2-й диагональных артерий (ДА); 40% стеноз правой коронарной артерии в дистальной трети 1-го сегмента. Проведено стентирование стенозированного сегмента ПМЖВ.

По данным эхокардиографии: фракция выброса – 71%, зон гипо- или акинезии нет, камеры сердца не расширены; расширение восходящего отдела аорты до 43 мм с наличием линейной эхо-тени в просвете аорты (подозрение на расслоение). Брюшной отдел аорты в инфраренальном отделе – 20 мм, в супраренальном – 32 мм, без признаков расслоения. Расчетное давление в правом желудочке – 31 мм рт.ст.

Ввиду подозрения на расслоение восходящего отдела аорты выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки с контрастным усилением. По результатам КТ, восходящий отдел аорты – 43 мм, дуга – 31 мм, нисходящий отдел – 30 мм, признаков расслоения стенок аорты не выявлено. В просвете мелких периферических ветвей обеих легочных артерий нельзя исключить тромбы.

По результатам цветного дуплексного сканирования вен нижних конечностей глубокие и поверхностные вены проходимы.

По результатам лабораторных исследований отмечено повышение уровня тропонина I (0,65 пг/мл), уровень D-димера в пределах референтных значений (0,562 мг/л).

Учитывая отсутствие клинической картины тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) на момент поступления и нормальные показатели D-димера, ТЭЛА, вероятно, пациент перенес ранее, бессимптомно.

Пациенту проводили стандартную терапию ишемической болезни сердца (ИБС). На фоне лечения его состояние стабилизировалось.

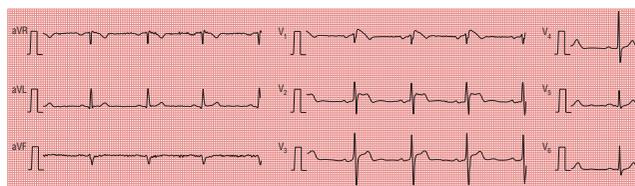


Рис. 3. Электрокардиограмма пациента Г. при выписке

На основании жалоб на момент поступления на типичные ангинальные боли, анамнеза ИБС в виде стенокардии напряжения, результаты ЭКГ (во время госпитализации изменения были расценены как развитие ФБ на фоне ОКС), ЭхоКГ, коронарографии, лабораторных исследований выставлен следующий клинический диагноз: «ИБС. ОКС без подъема сегмента ST с исходом в нестабильную стенокардию. Перенесенный инфаркт миокарда от 1992 г., 1994 г. Коронарография, стентирование ПМЖВ условно-радикально. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Феномен Бругада. НИ, NYHA II ФК. Дилатация восходящего отдела грудной аорты, брюшного отдела аорты без признаков расслоения. Перенесенная ТЭЛА неизвестной давности».

При выписке даны соответствующие рекомендации. В течение 3 мес дальнейшего наблюдения ангинальные боли не беспокоили. Пациент предоставил архив ЭКГ, по которому четко определяется ЭКГ-паттерн СБ 1-го типа (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая наличие ЭКГ-паттерна СБ, эпизод остановки сердца в анамнезе, ЭКГ-изменения у родственников первой степени родства, пациенту выставлен диагноз СБ.

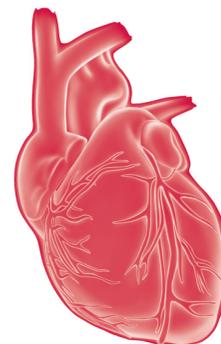
Описанный клинический случай говорит о необходимости включать в диагностический поиск СБ при наличии подъема сегмента ST в правых прекардиальных отведениях.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шишкова Анна Викторовна – врач-кардиолог ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»
E-mail: ann_shishkova_lec@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report // J. Am. Coll. Cardiol. 1992. Vol. 20. P. 1391–1396. doi: 10.1016/0735-1097(92)90253-j.
2. Кочарова К.Г., Смирнова Э.М., Дупляков Д.В. Фенокопия Бругада: обзор литературы и представление клинического случая // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2016. № 1. С. 35–41
3. Benito V., Brugada R., Brugada J., Brugada P. Brugada synd-rome // Prog. Cardiovasc. Dis. 2008. Vol. 51. P. 1–22. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2008.05.002>
4. Дупляков Д.В., Глухова В.Л., Максимова С.В., Вожаева З.И. и др. Частота выявления синдрома Бругада в ходе регистрации ЭКГ // Кардиология. 2007. № 11. С. 55–60.
5. Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M., Brugada J. et al. Brugada syndrome: report of the Second Consensus Conference. Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association // Circulation. 2005. Vol. 111. P. 659–670. doi: 10.1161/01/CIR.0000152479.54298/51.
6. Schulze-Bahr E., Eckardt L., Breithardt G., Seidl K. et al. Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: Different incidences in familial and sporadic disease // Hum. Mutat. 2003. Vol. 2. P. 651–652. doi: 10.1002/humu.9144.
7. Nishizaki M., Sugi K., Izumida N., Kamakura S. Et al. Classification and assessment of computerized diagnostic criteria for Brugada-type electrocardiograms // Heart Rhythm. 2010. Vol. 7. P. 1660–1666. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.06.035.



Диагностика шумов сердца в кардиологии

Часть 1. Общая информация о шумах сердца

Дьячков В.А.,
Рубаненко А.О.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава России

В настоящее время врачи практического здравоохранения уделяют большое внимание современным функциональным и ультразвуковым методам исследования сердца и сосудов и довольно часто несправедливо забывают про аускультацию сердца, играющую важную роль в постановке правильного диагноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Сердечными шумами, как известно, называют своеобразные патологические звуковые явления, возникающие вследствие поражений клапанов или закрываемых ими отверстий.

В появлении *сердечного шума* принимают участие следующие факторы:

- высокая скорость потока крови через нормальное отверстие;
- высокая скорость потока крови через суженное или деформированное отверстие;
- обратный поток крови (регургитация) через недостаточно закрытый клапан.

Классификация шумов, которые выслушиваются в области сердца, в настоящее время довольно обширна и включает в себя следующие виды.

1. **По происхождению:** внутрисердечные и внесердечные.

2. **По отношению к фазам сердечного цикла:** систолические, диастолические и систоло-диастолические.

3. **По отношению к фазам диастолы сердца:** протодиастолические (возникают в начале диастолы, сразу после II тона), мезодиастолические (выслушиваются в середине диастолы), пресистолические (появляются в конце диастолы перед I тоном) и голодиастолические (выслушиваются на протяжении всей диастолы).

4. **По отношению к фазам систолы сердца:** протосистолические (ранние систолические), мезосистолические, поздние систолические и пансистолические.

5. **По направлению движения крови:** изгнания и регургитации.

6. **По наличию поражения клапанного аппарата сердца:** органические, функциональные и акцидентальные (табл. 1) [1].

При выслушивании шума в первую очередь определяются [1]:

- эпицентр шума;
- отношение к фазам сердечной деятельности;
- иррадиация шума;
- громкость или интенсивность;
- продолжительность.

Также нередко для уточнения характера шума необходимо проведение различных **функциональных проб** [2].

Таблица 1. Классификация шумов сердца

Шумы сердца				Примеры
Внутри-сердечные	Органические	Систолические	Шумы изгнания	Стеноз устья аорты Стеноз устья легочной артерии
			Шумы регургитации	Недостаточность митрального клапана Недостаточность трикуспидального клапана
		Диастолические	Шумы изгнания	Митральный стеноз
			Шумы регургитации	Недостаточность аортального клапана Недостаточность клапана легочной артерии
	Функциональные	Систолические		Систолический шум при анемиях, тиреотоксикозе
		Диастолические		Шум Грэхема Стилла Шум Остина Флинта
Акцидентальные	Систолические	–		
Внесердечные				Шум трения перикарда Плевроперикардиальный шум Кардиопульмональный шум

ЭПИЦЕНТР ШУМА

Эпицентром шума считается точка его наибольшей громкости и, чаще всего, интенсивности. При пороках сердца, в том числе и врожденных, эпицентр шума может иметь различную локализацию, определяющуюся поражением клапанов, дефектом перегородок и т.д.

Примеры: при стенозе устья аорты эпицентр шума, как правило, локализуется во II межреберье у правого края грудины (место выслушивания аортального клапана), при митральном стенозе – в области верхушки сердца (как правило, в V межреберье), при дефекте межжелудочковой перегородки – как правило, в IV межреберье у левого края грудины, и т.д.

ОТНОШЕНИЕ К ФАЗАМ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

По отношению к фазам сердечной деятельности шумы подразделяются на **систолические, диастолические и систоло-диастолические**. При аускультации сердца систолические шумы связаны с I тоном сердца [выслушиваются после I тона сердца (в короткую паузу) или совпадают с I тоном], как правило, совпадают с пульсацией сонных артерий, в то время как диастолические шумы выслушиваются после II тона сердца (в длинную паузу) и не совпадают с пульсацией сонных артерий [3].

Систолические шумы по характеру, как правило, убывающие и могут быть подразделены на 4 вида: *протосистолические* (ранние), *мезосистолические* (середина систолы), *поздние систолические* и *пансистолические* (голосистолические) шумы.

Ранние систолические шумы (протосистолические) при аускультации, как правило, совпадают с I тоном и стихают задолго до начала II тона (обычно к середине систолы).

Примеры: дефект межжелудочковой перегородки в сочетании с легочной гипертензией (особенно при больших дефектах, когда сброс крови ввиду большой интенсивности быстро уменьшается), тяжелая трикуспидальная недостаточность, тяжелая митральная недостаточность (при выраженной регургитации крови происходят быстрое выравнивание давления между желудочками и предсердиями и, соответственно, быстрое стихание шума).

Мезосистолические шумы выслушиваются после I тона, достигают максимальной громкости к середине систолы, убывают к концу систолы и исчезают перед II тоном.

Примеры: стеноз устья аорты, стеноз устья легочной артерии (при увеличении скорости изгнания крови эти шумы усиливаются к середине систолы и далее, при уменьшении скорости изгнания крови, ослабевают к концу систолы – *веретенообразные шумы*), гипертрофическая кардиомиопатия (также *веретенообразный шум*).

Поздние систолические шумы – выслушиваются через довольно продолжительное время после I тона и стихают перед II тоном.

Примеры: дисфункция папиллярных мышц при инфаркте миокарда, дилатационной кардиомиопатии, а также

пролапс митрального клапана (в этом случае шум появляется после мезосистолического щелчка).

Пансистолические шумы – как правило, связаны с I тоном, продолжают на протяжении всей систолы и стихают только после II тона, имеют различную форму. Эти шумы, как правило, регургитационные, возникают при значительном градиенте давления между двумя камерами сердца (например, между левым желудочком и левым предсердием).

Примеры: митральная и трикуспидальная недостаточность, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток.

Диастолические шумы бывают трех видов: *протодиастолические* (ранняя диастола), *мезодиастолические* (середина диастолы), *пресистолические* (конец диастолы), а также *голодиастолические* (выслушиваются на протяжении всей диастолы).

Протодиастолические шумы, связанные со II тоном, являются шумами регургитации и стихают к середине диастолы. Шумы, как правило, убывающие, это связано с постепенным уменьшением градиента давления между камерами сердца (между аортой или легочной артерией и желудочком).

Примеры: недостаточность аортального клапана и клапана легочной артерии (в том числе шум *Грэхема Стилла*).

Протодиастолические шумы, не связанные со II тоном, являются шумами изгнания, возникают при митральном и трикуспидальном стенозах. Шумы, как правило, убывающие. При митральном стенозе появлению шума, как правило, предшествует тон открытия митрального клапана (особенно при ревматической этиологии).

Примеры: митральный и трикуспидальный стенозы.

Мезодиастолические шумы, как правило, являются шумами изгнания, возникают после II тона сердца, увеличиваясь к середине диастолы и убывая к концу диастолы.

Примеры: митральный и трикуспидальный стеноз, шум Остина Флинта, иногда при открытом артериальном протоке, дефекте межжелудочковой перегородки, миксеме левого предсердия.

Пресистолические шумы изолированно встречаются довольно редко и, как правило, сочетаются с мезодиастолическими шумами. Эти шумы возможны только при синусовом ритме (так как возникают в систолу предсердий), выслушиваются в конце диастолы и достигают пика к началу I тона.

Примеры: трикуспидальный и митральный стенозы, миксома предсердий (при умеренной обструкции), шум Остина Флинта.

Систоло-диастолические (непрерывные) шумы начинаются в систолу, как правило, усиливаются к началу II тона и продолжают в диастолу. Обычно имеют внесердечное происхождение и не связаны с тонами сердца.

Примеры: шум трения перикарда, открытый артериальный проток, разрыв аневризмы синуса Вальсальвы, иногда – выраженный дефект межжелудочковой перегородки.

Систолические и диастолические шумы при сочетанных пороках сердца имеют внутрисердечное происхождение, выслушиваются в систолу и в диастолу и, в от-

личие от непрерывных шумов, связаны с тонами сердца и прерываются II тоном.

Примеры: шумы при сочетанном аортальном пороке, митральном пороке.

ИРРАДИАЦИЯ ШУМА

Иррадиацией шума считают проведение шума внутрисердечной локализации за пределы контура сердца, она зависит от направления турбулентного потока крови. Определение областей иррадиации шума имеет важное значение для диагностики некоторых пороков сердца.

Основные области иррадиации внутрисердечного шума:

- сонные артерии и яремная вырезка – при стенозе устья аорты (иногда шум может проводиться в область верхушки сердца и межлопаточное пространство);
- левая аксиллярная (подмышечная) область – при *недостаточности митрального клапана* (шум может проводиться также ниже угла лопатки слева);
- правая аксиллярная (подмышечная) область – очень редко при *недостаточности трикуспидального клапана* (шум может проводиться также ниже угла лопатки справа);
- правая половина грудной клетки и область спины – дефект межжелудочковой перегородки (может иррадиировать и в левую аксиллярную область).

ГРОМКОСТЬ ШУМА

В соответствии с громкостью шумов выделяют следующие.

1. *Тихий шум* – слабый шум, слышимый в полной тишине при напряжении слуха.

2. *Шум средней силы* – шум, слышимый без напряжения слуха, но значительно тише тонов сердца.

3. *Сильный шум* – шум, который по громкости соответствует или превышает тоны сердца.

4. *Очень сильный шум* – очень громкий шум, заставляющий ослабить прижатие фонендоскопа.

Существуют и другие классификации шумов сердца по громкости, которые также выделяют громкие шумы, сопровождающиеся сердечным дрожанием, и очень громкие шумы, которые слышны без помощи фонендоскопа.

Громкость шумов, как правило, зависит от степени препятствия кровотоку для шумов изгнания и от скорости обратного потока крови для шумов регургитации.

Исходя из этого, *громкость* шумов регургитации, как правило, усиливается при увеличении скорости обратного потока крови, что чаще всего бывает при малом объеме регургитации. В то же время *громкость* шумов изгнания, как правило, возрастает при *увеличении препятствия кровотоку*, то есть при *нарастании степени стеноза*.

Также следует учитывать, что громкость шума изгнания при стенозе устья аорты во многом зависит от функции левого желудочка, и, соответственно, при ее выраженном снижении, например, при инфаркте миокарда,

градиент давления между левым желудочком и аортой снижается, что приводит к уменьшению громкости шума даже при выраженном стенозе устья аорты (low-flow/low-gradient).

Кроме того, нужно учитывать тот факт, что систолические шумы, как правило, более громкие, чем диастолические (большая скорость кровотока).

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ШУМА

По *продолжительности* шумы сердца можно подразделить на короткие и длительные.

Длительные шумы, как правило, являются органическими, в то время как короткие шумы – в большинстве своем функциональными, однако нередко возможны исключения. Так, например, шум при выраженной анемии может быть продолжительным, в то время как при умеренном митральном стенозе в сочетании с незначительным застоем крови в левом предсердии шум может быть коротким и возникать только в систолу предсердий (пре-систолический).

Примеры:

- *продолжительные шумы* – выраженный митральный стеноз, стеноз устья аорты;
- *короткие шумы* – анемия, тиреотоксикоз.

Следует отметить, что при органических шумах, то есть связанных с соответствующими пороками сердца, продолжительность шума нередко определяется характером и степенью выраженности порока. В связи с этим диастолический шум при выраженной недостаточности аортального клапана может быть продолжительным, в то же время при острой аортальной регургитации, в случае если градиент давления между аортой и левым желудочком выравнивается медленно (перед концом диастолы), это будет сопровождаться коротким диастолическим шумом.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЫ (ДИНАМИЧЕСКАЯ АУСКУЛЬТАЦИЯ СЕРДЦА)

Применение функциональных проб при аускультации сердца направлено на изменение интенсивности сердечных шумов и, соответственно, на облегчение диагностики различных пороков сердца.

В настоящее время для диагностики пороков сердца используются преимущественно следующие функциональные пробы [2].

Дыхание

Проба основана на том, что **на вдохе увеличивается** приток венозной крови к **правому** желудочку, при этом **увеличивается** его ударный объем и удлиняется время изгнания [2]. Для **левого** желудочка **на вдохе** происходит противоположная ситуация – увеличение наполнения малого круга кровообращения приводит к **уменьшению** притока крови к левому желудочку, тем самым наблюдается **падение** его ударного объема, укорочение времени изгнания и снижение давления в аорте. На **выдохе** же

происходит **уменьшение** наполнения *правого* желудочка и **увеличение** наполнения *левого* желудочка.

Таким образом, шумы сердца, связанные с его *правыми* отделами (недостаточность трикуспидального клапана, стеноз устья легочной артерии, шум Грэхема Стилла, очень редко – трикуспидальный стеноз), **усиливаются на вдохе и ослабевают на выдохе**, а шумы сердца, связанные с *левыми* отделами (недостаточность митрального клапана, митральный стеноз, стеноз устья аорты), наоборот, **ослабевают на вдохе и усиливаются на выдохе**.

Это правило лучше всего работает у молодых людей, а также у пациентов без выраженной хронической сердечной недостаточности.

Для ряда внесердечных шумов также характерна связь с дыханием, при этом и кардиопульмональный, и плевроперикардиальный шумы усиливаются на вдохе и исчезают при задержке дыхания, однако при этом кардиопульмональный шум, как правило, систолический, в то время как плевроперикардиальный шум выслушивается как в систолу, так и в диастолу.

Проба Вальсальвы

Проба Вальсальвы (проводится лежа или сидя, как правило, в течение не более 15–20 с) основана на том, что пациент после обычного вдоха делает форсированный выдох при закрытой голосовой щели (при закрытом носе и рте). При этом значительно возрастает внутригрудное давление, а приток крови к левому и правому желудочку уменьшается, соответственно, уменьшается их ударный объем и снижается артериальное давление. После прекращения пробы значительно увеличивается приток крови к обоим желудочкам, однако приток крови к правому желудочку возникает раньше, чем к левому.

Таким образом, во время пробы **уменьшаются практически все внутрисердечные шумы**, за исключением шумов при *гипертрофической кардиомиопатии* и *пролапсе митрального клапана*, которые, наоборот, становятся громче. После прекращения пробы шумы, связанные с *правыми отделами сердца* (недостаточность трикуспидального клапана, стеноз устья легочной артерии, шум Грэхема Стилла, очень редко – трикуспидальный стеноз), достигают прежней громкости в течение 2–3 *сердечных сокращений*, в то время как шумы, связанные с *левыми отделами сердца*, достигают прежней громкости *позже* (через 6–8 *сокращений*).

Следует отметить, что проба противопоказана пациентам с тяжелой ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, а также тяжелыми нарушениями ритма и проводимости.

Проба с изометрическим мышечным напряжением

Проба выполняется лежа на спине в течение 30–40 с. Пациенту предлагается сильно сжимать кистями рук металлический стержень или деревянную палку при вытянутых руках. При такой нагрузке происходит увеличение давления наполнения левого желудочка, артериального давления, а также частоты и силы сердечных сокращений. Также происходит увеличение постнагрузки в результате

повышения общего периферического сосудистого сопротивления (**нагрузка давлением**). При этом происходит увеличение интенсивности **шумов регургитации** (диастолического шума при недостаточности аортального клапана, систолического шума при недостаточности митрального клапана, а также систолического шума при дефекте межжелудочковой перегородки).

Следует отметить также то, что при проведении пробы с изотонической физической нагрузкой (**нагрузка объемом**) происходит увеличение интенсивности **шумов изгнания** (диастолического шума при митральном стенозе, систолического шума при стенозе устья аорты, систолического шума при стенозе устья легочной артерии).

Проба с позиционными изменениями

Как известно, изменение положения тела человека оказывает влияние на громкость различных шумов сердца.

Так, *при быстром вставании или присаживании* из положения лежа происходит уменьшение притока крови к обоим желудочкам, а также ударных объемов. Это приводит к **уменьшению громкости большинства шумов изгнания и регургитации**, кроме систолического шума при гипертрофической кардиомиопатии и пролапсе митрального клапана, которые, как правило, усиливаются.

При *быстром переходе из положения стоя в положение лежа* наблюдается противоположная картина – громкость большинства шумов **увеличивается**, за исключением систолического шума при гипертрофической кардиомиопатии и пролапсе митрального клапана, громкость которых, наоборот, **уменьшится**.

При *быстром приседании на корточки* за счет увеличения притока крови к сердцу и общего периферического сосудистого сопротивления происходит увеличение артериального давления, а также ударного объема желудочков сердца и, следовательно, силы их сокращений. При этом будет наблюдаться **увеличение громкости большинства сердечных шумов**, за исключением систолического шума при *гипертрофической кардиомиопатии* и *пролапсе митрального клапана*, которые обычно **ослабевают** и могут даже исчезнуть.

Экстрасистолия и фибрилляция предсердий

Как известно, *удлинение* паузы между желудочковыми сокращениями приводит, с одной стороны, к **увеличению** наполнения обоих желудочков и к **увеличению** их ударных объемов, а с другой – к **снижению** давления в аорте и в легочной артерии, а при укорочении паузы между желудочковыми сокращениями происходит противоположная ситуация, то есть **уменьшение** наполнения обоих желудочков, **уменьшение** их ударных объемов и **увеличение** давления в аорте и легочной артерии.

Таким образом, после желудочковой экстрасистолы или в течение длительной паузы при фибрилляции предсердий наблюдается увеличение шумов изгнания крови (систолический шум при стенозе устья аорты и стенозе устья легочной артерии). В то же время шумы регургитации (систолический шум митральной и трикуспидальной недостаточности), как правило, не изменяются, а систо-

лический шум при пролапсе митрального клапана может укорачиваться.

В литературе также описаны пробы с амилнитритом и с временной артериальной окклюзией, которые в настоящее время применяются очень редко и поэтому в данном разделе не рассматриваются.

В табл. 2 приводятся основные функциональные пробы с интерпретацией полученных результатов [3].

Следует отметить, что функциональные пробы (в первую очередь проба Вальсальвы) не выполняются у пациентов с острым инфарктом миокарда, инсультом, тромбоэмболией легочной артерии (и других артерий), тромбозом вен нижних конечностей, заболеваниями сетчатки глаз, сепсисом, лихорадкой, острыми инфекционными заболеваниями, острыми хирургическими заболеваниями (аппендицит, перитонит и др.).

АЛГОРИТМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ШУМОВ СЕРДЦА

При выслушивании какого-либо шума в области сердца кардиолог должен в первую очередь понять его **происхождение** (внутрисердечный или внесердечный).

Для этого необходимо определить:

- связь шума с дыханием;
- отношение шума к фазам сердечной деятельности.

В случае отчетливой связи шума с дыханием (усиливается на вдохе и исчезает при задержке дыхания) наиболее вероятно наличие **плевроперикардиального** или **кардиопульмонального** шума (**внесердечные шумы**).

При отсутствии связи шума с дыханием и тонами сердца, а также при выслушивании непрерывного (систолического шума) в зоне абсолютной тупости сердца и усиливающегося при надавливании фонендоскопом наиболее вероятно наличие **шума трения перикарда** (**внесердечный шум**).

Если вышеуказанные признаки не определяются, то шум, вероятнее всего, является **внутрисердечным** (связан с тонами сердца). Подтвердить наличие именно внутрисердечного шума можно при проведении пробы Вальсальвы (при проведении пробы уменьшаются практически все внутрисердечные шумы).

Для внутрисердечных шумов необходимо определить, являются ли они **органическими или функциональными**. Следует учитывать, что при **быстром вставании или присаживании из положения лежа** практически все **органические шумы ослабевают**, а при **быстром присаживании на корточки – усиливаются**. Также важным является то, что функциональные шумы практически всегда систолические, выслушиваются чаще всего в зоне легочной артерии и на верхушке сердца и, как правило, не иррадиируют.

Для органических шумов важно определить, являются ли они **«левосердечными» или «правосердечными» шумами**. Для этого можно использовать пробу Вальсальвы, при проведении которой уменьшатся все внутрисердечные шумы, а затем при прекращении пробы в течение 2–3 сердечных сокращений достигают прежней своей громкости **«правосердечные» шумы**, а через 6–8 сердечных сокращений – **«левосердечные»**.

Также для органических шумов следует определить, являются ли они **шумами изгнания или шумами регургитации**. Для этого проводят пробу с **изометрическим мышечным напряжением**, во время которой увеличивается интенсивность шумов **регургитации**. В то же время при проведении пробы с изотонической физической нагрузкой происходит, наоборот, увеличение интенсивности **шумов изгнания**. Если у пациента имеется желудочковая экстрасистолия или фибрилляция предсердий, то следует помнить, что после желудочковой экстрасистолы или во время длительной паузы при фибрилляции предсердий происходит увеличение интенсивности шумов изгнания. Также следует иметь в виду, что при выслушива-

Таблица 2. Характеристика изменений внутрисердечных шумов при проведении функциональных проб

Название пробы	Изменение шумов при пробе
Проба с дыханием	При вдохе увеличивается интенсивность «правосердечных шумов» и уменьшается громкость «левосердечных» шумов. При выдохе наблюдается обратная ситуация
Проба Вальсальвы	Уменьшаются практически все внутрисердечные шумы, кроме шума при ГКМП и ПМК
Проба с мышечным напряжением	Изометрическое напряжение – увеличивается интенсивность шумов регургитации. Изотоническая нагрузка (движение) – увеличивается интенсивность шумов изгнания
Проба с позиционными изменениями	Быстрое вставание из положения лежа – уменьшение интенсивности шумов изгнания и регургитации, кроме шумов при ГКМП и ПМК, которые усиливаются. Быстрый переход из положения стоя в положение лежа – увеличение интенсивности шумов изгнания и регургитации, кроме шумов при ГКМП и ПМК, которые ослабевают. Быстрое приседание на корточки – увеличение громкости большинства внутрисердечных шумов, кроме шумов при ГКМП и ПМК, которые ослабевают
Экстрасистолия и фибрилляция предсердий	После желудочковой экстрасистолы или в течение длительной паузы при фибрилляции предсердий наблюдается увеличение шумов изгнания крови, в то время как шумы регургитации обычно не изменяются

нии шумов изгнания практически всегда можно отчетливо слышать тон сердца, после которого они возникают, в то время как шумы регургитации чаще всего сливаются с тонами, после которых они возникают.

В дальнейшем, после установления вышеуказанных признаков, производится оценка других характеристик внутрисердечных шумов, которые приведены выше (эпицентр, иррадиация и т.д.).

Моделирование ситуаций при аускультации сердца

1. Ранний систолический шум с эпицентром в зоне верхушки сердца с иррадиацией в левую аксиллярную область, ослабевающий на вдохе и усиливающийся на выдохе, при пробе с изометрическим мышечным напряжением, усиливающийся при быстром приседании на корточках, характерен для **недостаточности митрального клапана**.

2. Преимущественно мезосистолический шум с эпицентром в зоне аорты с иррадиацией на сонные артерии и в яремную вырезку, ослабевающий на вдохе и усиливающийся на выдохе, усиливающийся при быстром приседании на корточках, характерен для **стеноза устья аорты**.

3. Пансистолический шум с эпицентром в IV межреберье у левого края грудины, иррадирующий вправо и в межлопаточную область, усиливающийся при пробе с изометрическим мышечным напряжением, характерен для **дефекта межжелудочковой перегородки**.

4. Протодиастолический шум, а также мезодиастолический шум с пресистолическим усилением, которому

предшествует щелчок открытия митрального клапана и усиленный (хлопающий) I тон, выслушиваемый в области верхушки сердца, без иррадиации, ослабевающий на вдохе и усиливающийся на выдохе, несколько ослабевающий при пробе Вальсальвы, несколько усиливающийся при быстром приседании на корточках, характерен для **митрального стеноза**.

5. Протомезодиастолический шум с эпицентром в зоне аорты с распространением в зону Боткина–Эрба (III–IV межреберье у левого края грудины), без иррадиации, усиливающийся при быстром приседании на корточках и при пробе с изометрическим мышечным напряжением, характерен для **аортальной недостаточности**.

6. Грубый систоло-диастолический («машинный») шум с эпицентром в зоне легочной артерии с иррадиацией в межлопаточную область, в левую подключичную ямку, на сонные артерии, с усилением при пробе Вальсальвы диастолического компонента шума характерен для **открытого артериального протока**.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Щукину Юрию Владимировичу, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, за помощь в подготовке данной статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дьячков Владислав Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Рубаненко Анатолий Олегович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Щукин Ю.В., Дьячков В.А., Суркова Е.А., Рубаненко А.О. и др. Физикальные методы исследования кардиологического пациента. Модуль. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 53 с.
2. Кузнецов Г.П. Приобретенные пороки сердца: диагностика и лечение : руководство для врачей и студентов лечебного факультета Высшей медицинской школы / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Гос. образовательное учреждение высш. проф. образования Самарский гос. мед. ун-т. Самара : Офорт, 2010. 282 с.
3. Манджони С. Секреты клинической диагностики : пер. с англ. М. : БИНОМ, 2014. 864 с.
4. Кардиология : национальное руководство / под ред. Е.В. Шляхто. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 832 с.
5. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система : учебное пособие. М. : МЕДпресс-информ, 2017. 904 с.

9–10 ноября 2017 г.
Абу-Даби, ОАЭ
<http://menaconference.com/events/3hfconf/>

**3-я ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – 2017
(3RD ANNUAL INTERNATIONAL HEART FAILURE CONFERENCE – 2017)**

Главные научные темы конференции:

- Достижения в области профилактики сердечной недостаточности.
- Современные обзоры: сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, включая последние одобренные методы лечения сердечной недостаточности; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, новые устройства для лечения сердечной недостаточности, разрешенные к применению в медицинской практике.
- Обновленная информация о чрескожной терапии порока клапана сердца.
- Терапия будущего (включая генотерапию при сердечной недостаточности) – беглый взгляд.
- Ишемическая болезнь сердца.
- Дислипидемия/ожирение.
- Инфаркт миокарда.
- Осложнения гипертензии.
- Диабет и метаболический синдром.
- Визуализация при сердечной недостаточности.
- Биомаркеры.
- Почечная дисфункция.
- Нарушения липидного обмена.
- Избыточная масса тела/ожирение.
- Новые методы лечения сердечной недостаточности.
- Кардиогенный шок: как улучшить прогноз?
- Индивидуализированная терапия при сердечной недостаточности.
- Препараты при острой сердечной недостаточности.
- Как справляться с острой правожелудочковой недостаточностью.
- Проблемы при лечении сердечной недостаточности.
- Рак и сердечная недостаточность.
- Дисфункция органов при острой сердечной недостаточности.
- Ведение больных с фибрилляцией предсердий при сердечной недостаточности.
- Техника визуализации при принятии решения в случае сердечной недостаточности.
- Что необходимо для предотвращения сердечной недостаточности.
- Сложные клинические сценарии при сердечной недостаточности.
- Телемедицина: ведение и удаленная диагностика состояния пациента при сердечной недостаточности.
- Что должен знать врач о сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.
- Биомаркеры при сердечной недостаточности: что нового?
- Хирургические вмешательства на митральном и трикуспидальном клапанах при сердечной недостаточности.
- Кардиомиопатии: каковы механизмы?
- Расстройства дыхания во сне при сердечной недостаточности.
- Визуализация при сердечной недостаточности: что ожидать в будущем?
- Осложнения со стороны сердца в течение беременности.
- Транспортировка пациентов с острой сердечной недостаточностью.

10–11 ноября 2017 г.
Самара, Россия
<http://www.samara-cardio.ru/>

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

Место проведения: Самара, Отель «Холидей Инн», ул. А. Толстого, д. 99

Основные направления работы:

- Фундаментальные исследования в кардиологии.
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
- Артериальная гипертония.
- Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.
- Острый коронарный синдром.

- Тромбоэмболия легочной артерии.
- Хроническая сердечная недостаточность.
- Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение).
- Интервенционная кардиология.
- Сердечно-сосудистая хирургия.
- Детская кардиология и кардиохирургия.
- Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии.
- Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.

Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет включительно) – научная сессия молодых исследователей, научная сессия «Редкие клинические случаи», постерная сессия студентов медицинских вузов.

**20 ноября – 2 декабря
2017 г.**

**Квинстаун, Новая
Зеландия**

<http://www.achd2017.com>

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ ПО ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКАМ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ – 2017
(INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ADULT CONGENITAL HEART DISEASE – 2017)**

В рамках симпозиума планируется обсуждение следующих вопросов:

- Снижение риска и оптимизация медицинской помощи.
- Предсердная аритмия.
- Операция Фонтена.
- Жизнь с риском внезапной сердечной смерти.
- Трансплантация у взрослых с врожденным пороком сердца.
- Сердечная недостаточность/отсроченные осложнения.
- Болезни легочных сосудов.
- Беременность и взрослые с врожденным пороком сердца.

**24 ноября 2017 г.
Брянск, Россия**

**6-я МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ
ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ»**

http://www.scardio.ru/events/6ya_mezhregionalnaya_konferenciya_aktualnye_voprosy_profilaktiki_vnezapnoy_serdechnoy_smerti/

**4–8 декабря 2017 г.
Москва, Россия**

http://www.scardio.ru/events/nauchnoprakticheskiy_forum_rossiyskaya_nedelya_zdravoohraneniya2017/

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ «РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ – 2017»

Организаторы

- Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации
- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- АО «Экспоцентр»

При поддержке

- Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации
- Министерства промышленности и торговли Российской Федерации
- Правительства г. Москвы
- Торгово-промышленной палаты России
- Всемирной организации здравоохранения

Форум объединяет крупнейшие международные выставки «Здравоохранение» и «Здоровый образ жизни». Особое место займет отдельная экспозиция, посвященная санаториям, курортам и медицинским центрам.

По мнению министра здравоохранения Российской Федерации Вероники Скворцовой, Российская неделя здравоохранения дает возможность участникам и гостям форума установить прямые контакты с мировыми и российскими специалистами и экспертами.

Российская неделя здравоохранения – 2017 даст новый импульс реализации программ в области здравоохранения, нацеленных на повышение доступности и качества медицинской помощи. Представители госструктур и деловых кругов, широкой медицинской общественности, ученые и практикующие врачи обсудят приоритеты развития российской системы здравоохранения, обменяются передовым опытом, наметят перспективные планы и выработают предложения по их реализации.

**Кемерово, Россия
7–8 декабря 2017 г.**

http://www.scardio.ru/events/vserossiyskaya_nauchnoprakticheskaya_konferenciya_s_konkursom_rabot_molodyh_uchenyh_aktualnye_problemy_dislipidemy_i_ateroskleroza/

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С КОНКУРСОМ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИСЛИПИДЕМИЙ И АТЕРОСКЛЕРОЗА»

Научно-практическая конференция будет проходить под эгидой Российской академии наук (РАН), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) и Российского кардиологического общества (РКО), Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины и Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области.

Сопредседатели оргкомитета конференции: член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор О.Л. Барбараш; доктор медицинских наук, профессор М.В. Ежов; академик РАН, доктор медицинских наук, профессор М.И. Воевода.

Цели проведения конференции – обсуждение актуальных проблем диагностики и лечения нарушений липидного обмена и атеросклероза различной локализации, освещение перспективных организационных и лечебных подходов к ведению этой сложной категорий больных.

Во время работы конференции будут проведены планарные сессии, секционные заседания и сателлитные научные симпозиумы по следующим тематикам: проблемы рискметрии при мультифокальном атеросклерозе; биомаркеры и лабораторная диагностика атеросклероза и его осложнений, место эндоваскулярной и открытой хирургии в лечении пациентов с атеросклерозом различной локализации; вопросы коморбидности пациента с атеросклерозом; возможности интервенционных вмешательств при коморбидных состояниях пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском; эпидемиология атеросклероза и новые организационные технологии управления сердечно-сосудистыми рисками; нерешенные вопросы генетической диагностики сердечно-сосудистых заболеваний; маршрутизация, диагностика и лечение больных со сложными нарушениями липидного обмена; значение регистров атеротромботических состояний для практического здравоохранения; роль Европейских рекомендаций по дислипидемии и профилактике сердечно-сосудистых осложнений в повседневной клинической практике.

В рамках работы конференции планируется проведение конкурса работ молодых ученых и специалистов (до 35 лет) по обозначенной тематике.

**8–9 декабря 2017 г.
Москва, Россия**

<http://congress.ossn.ru/events/kongress-serdechnaya-nedostatochnost-2017/>

КОНГРЕСС «СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – 2017»

Место проведения: г. Москва, Международный выставочный центр «Крокус Экспо», 3-й павильон, 4-й этаж, Конгресс-холл

Основная научная программа конгресса будет посвящена обсуждению новой редакции Рекомендаций ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН). Каждому разделу рекомендаций будет посвящен отдельный симпозиум: «Эпидемиология ХСН», «Диагностика ХСН», «Немедикаментозные методы ведения», «ХСН и коморбидные состояния», «Высокие технологии в лечении ХСН» и др. На этих заседаниях вы узнаете, какие изменения будут внесены в новую редакцию, и сможете высказать свое мнение по

всем вопросам, осязаемым в рекомендациях. Последнее заседание конгресса будет посвящено обсуждению раздела «Медикаментозное лечение ХСН», на котором будут представлены новые алгоритмы и схемы лечения.

Важным событием для нашего конгресса является первое научно-образовательное мероприятие рабочей группы ОССН по кардиоонкологии. Вопросам кардиотоксичности, развивающейся на фоне проведения противоопухолевого лечения, уделяется все большее внимание во всем мире. И важность данной проблемы для нашей страны трудно переоценить. Впервые у слушателей конгресса будет возможность получить необходимые знания по диагностике, профилактике и лечению поражений сердца и сосудов при противоопухолевом лечении. Теоретические вопросы будут проиллюстрированы клиническими случаями.

Нужна информация по лекарственному препарату? Мы ее вам предоставим!

БЫСТРЫЙ • УМНЫЙ • ТОЧНЫЙ



ЛС ГЭОТАР

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ СПРАВОЧНИК



Научные публикации



Действующие вещества



Торговые названия



МКБ-10 | АТХ | КФУ | Компании ▾

Непатентованные наименования от 'якорцев' до 'янтарная'

А Б В Г Д Ж З И Й К Л М Н О П Р С Т У Ф Х Ц Ч Ш Э Я

1 L R



Якорцев стелющихся травы экстракт

- Другие гиполипидемические средства
- Другие средства, регулирующие функцию органов мочеполовой системы и репродукцию

МКБ-10 +

Входит в состав:

Трибестан® таблетки внутрь



Янтарная кислота

- Другие метаболиты

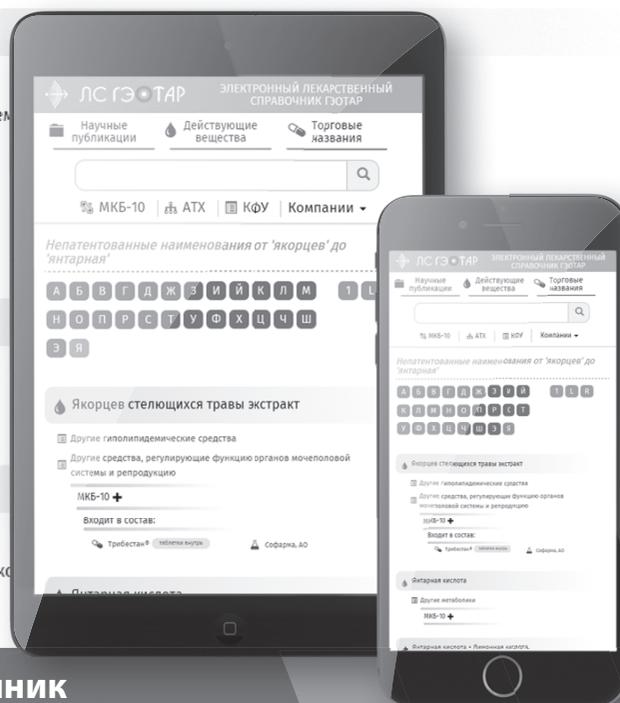
МКБ-10 +



Янтарная кислота + Лимонная кислота

- Антигипоксанты и антиоксиданты
- Средства для коррекции нарушений при алкоголизме, токсико- и наркомании

МКБ-10 +



Самый полный и достоверный справочник в свободном доступе для врачей:

- ✓ Официальные инструкции Минздрава РФ
- ✓ Полные описания всех зарегистрированных препаратов и действующих веществ
- ✓ Обновление информации в онлайн-режиме
- ✓ Новости фармацевтической индустрии, клинические обзоры
- ✓ Бесплатный доступ для врачей и студентов
- ✓ Интеграция с образовательными модулями и библиотеками врача, студента



www.lsgeotar.ru